



Türk Hematoloji Derneği

59. Yıl

www.thd.org.tr

# 18

## ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

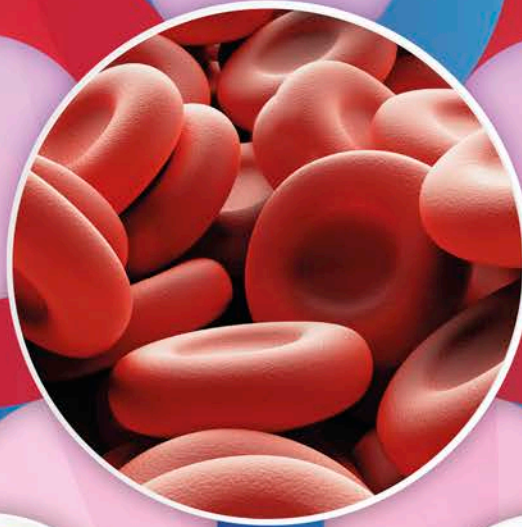
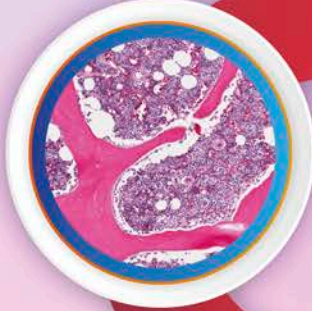
EHA-Balkan Hematology Day 2026

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 Kırkıncılar</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 Yeğın</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 Çetin, Şebnem Yılmaz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aplastik Anemi: Eltrombopag Nakil Kararını Değıştirdi 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 NAKLİNDE 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 Karakükcü, 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> Oturum Başkanları: <b>Şerife Koçubaba</b> <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> Oturum Başkanları: <b>Fatma Tekin</b> <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> Oturum Başkanı: <b>Birsel Küçükersan</b> 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> Oturum Başkanları: <b>Kader Çalışkan</b> <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>
BAŞLIK	KONUŞMACI
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
DARATUMUMAB 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>
BAŞLIK	KONUŞMACI
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>
BAŞLIK	KONUŞMACI
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

SÖZLÜ SUNU OTURUMU IV – GvHD OTURUMU	
SAAT: 15:00-16:20	Oturum Başkanları: <b>Gürhan Kadıköylü, Tuğrul Elverdi</b> <b>B SALONU</b>
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
SAAT: 16:20-16:30	<b>KAHVE ARASI</b>
SAAT: 16:30-17:40	<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 HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN HASTALARDA NAKİL GERÇEKLEŞEN VE GERÇEKLEŞMEYEN OLGULARIN SAĞKALIM KARŞILAŞTIRMASI	Hilal Ebru İşikan
SEKONDER AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Melis Bektaş
PRİMER MİYELOFİBROZİS HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK 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 etkilenme 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 alınmaz 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 alınmaz 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.

Akut GvHD'nin yanıt değerlendirmesine baktığımızda; tam yanıt tüm organlarda aGvHD bulgularının tamamen düzelmesi, çok iyi kısmi yanıt tam yanıt ölçütlerini taşıyan hastalarda en az bir tanesi varsa (ilerlemeyen evre 1 kızarıklık, total serum bilirubinde bazal değer  $<25\%$ 'i oranında düzelmeye, minimal GIS bulguları), kısmi yanıt tam düzelmeye olmaksızın tutulan organlardan en az bir tanesinde bulgulara düzelmeye olması ve hiçbir organda ilerleme olmaması, yanıtız tutulu tüm organlarda aynı evrenin devam etmesi, ilerleme tutulan organların herhangi birinde ilerleme olması olarak tanımlanabilir.

Akut graft-versus-host hastalığında steroid yanıtı için şu terminolojiler kullanılmaktadır. Steroid refrakterliği: Tedavi başlangıcından sonraki 3-5 gün içinde 2 mg/kg/gün prednizon ile aGvHD ilerlemesi VEYA tedavi başlangıcından sonraki 5-7 gün içinde iyileşme sağlanamaması VEYA steroid dahil immünsüpresif tedaviye rağmen 28 günden fazla süren inkomplet yanıt. Steroid bağımlılığı: Prednizon dozunun 2 mg/kg/gün altına düşürülebilmesi VEYA steroid doz azaltımı sırasında aGvHD aktivitesinin tekrarlaması. Steroid intoleransı: Kortikosteroid kullanımı nedeniyle kabul edilemez düzeyde toksisite ortaya çıkması.

#### **Kortikosteroid Dirençli Akut GvHH Kriterleri:**

- 3 günlük günlük eşdeğer 2 mg/kg MP (Metilprednizon) tedavisinden sonra hastalık ilerlemesi,
- 7 günlük günlük eşdeğer 2 mg/kg MP tedavisinden sonra iyileşme görülmemesi,
- Cilt ve üst gastrointestinal GvHH için günlük eşdeğer 1 mg/kg MP tedavisi sonrası yeni bir organda hastalık ilerlemesi,
- Kortikosteroid doz azaltımı sırasında veya sonrasında hastalığın tekrarlaması.

#### **Ruksolitinib Dirençli Akut GvHH Kriterleri:**

- Ruksolitinib ile 5 ila 10 günlük tedaviden sonra, evre/derecede objektif artışa veya yeni organ tutulumuna dayalı olarak, başlangıca kıyasla GvHH ilerlemesi;

- Ruksolitinib ile en az 14 günlük tedaviden sonra, başlangıca kıyasla GvHH'de iyileşme (Kısmi Yanıt - PR veya daha iyisi) görülmemesi;
- İlk iyileşmeden sonra herhangi bir zamanda; evre, derece artışı veya yeni organ tutulumu ile belirlenen objektif kötüleşme olarak tanımlanan yanıt kaybı.

Akut GvHD birinci basamak tedavisine yanıt alındıktan sonra steroid doz azaltımı için yanıt durumu, yanıtı ulaşımla hızı, tedavi ilişkili yan etkiler belirleyicidir. Yavaş doz azaltımında toksisite riski, hızlı doz azaltımında ise GvHD alevlenme riski mevcuttur. Tam yanıt durumunda 4 hafta içerisinde MP başlangıç dozunun  $10\%$ 'una doz azaltımı yapılır ve 5-8 hafta içinde kesilebilir. Steroid refrakter vakalarda ikinci bir ajan başlandıktan sonra da steroid bir süre devam edilmelidir. Belirgin toksisite bulgusu yoksa klinik bulgulara iyileşme olmasını takiben steroid doz azaltımına geçilmesi önerilmektedir.

GvHD için hastalık alevlenmesi tanımı: Hangi bir organda en az 1 derece kötüleşme görülmesi, MP (Metilprednizon) dozunun en az 0,25 mg/kg/gün artırılması veya eş değerde sistemik İS (İmmünsüpresif) tedavi eklenmesi olarak tanımlanabilir. İlk 4 haftada CR (Tam Yanıt) veya VGPR (Çok İyi Kısmi Yanıt) alan hastalarda 6. ayda alevlenme riski  $22\%$ 'dir. GvHD alevlenme risk faktörleri MMUD, Erken klinik yanıt, Hızlı steroid doz azaltımı sayılabilir.

Akut GvHD yanıt ölçütü olarak MAP skorlaması da kullanılabilir. A4 hafta immünsüpresif tedavi sonrası MAP skoru  $>0.290$  eşik değeri yanıt ölçütü olarak kullanılabilir.

Kronik GvHD'ye baktığımızda ise tanı ölçütlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz: Cilt ve ekleri; Poikiloderma, liken planus, morfea, liken sklerozis benzeri, sklerotik bulgular; Ağız: Liken planus benzeri lezyonlar; Özo-

fagial web, üst-orta 1/3 özofagusta striktür (daralma) veya stenoz, Pulmoner: Biyopsi (Bx) ile tanı almış BO (Bronşiolitis Obliterans) veya başka organda ayırt edici bulgu + BOS tanısız olabilir; Fasiit, sklerozis ve bunlara bağlı eklem katılığı veya kontraktür; Genital: Liken planus, liken sklerozis, fimozis, skar veya stenoz.

#### **Kronik GvHH Tanı Ölçütü**

- En az 1 tanısız bulgunun olması VEYA
- En az 1 ayırt edici bulguya eşlik eden biyopsi, laboratuvar veya diğer test sonuçlarının (SFT, Schirmer...) olması.

Kronik GvHD şiddetinin değerlendirilmesinde orjinal Seattle, revise Seattle ve NIH 2014 kriterleri kullanılmaktadır. GvHD tutulum alanlarını, her organ için şiddetini ve global hastalık şiddetini hem klinisyen hem hasta için değerlendiren formlar günlük pratiğimizde kullanılmaktadır. Ciltte en yüksek skor toplam skorda kullanılır. Göz skorunda suni gözyaşı damla sayısı değerlendirilir. Akciğer semptom skoru ile FEV1 değeri uyumsuz ise skorlamada FEV1 kullanılır. Bulgu krGvHH dışı bir nedene bağlıysa toplam skora eklenmez. Ancak bulgunun nedeni GvHH + başka nedenler ise skora eklenir.

cGvHD-spesifik değerlendirme: Klinisyen ve hasta tarafından GvHD belirti ve bulgularının değerlendirilmesi, Lee cGvHD semptom skalası, Klinisyen ve hasta tarafından yapılan global derecelendirme

cGvHD non-spesifik değerlendirme: SF-36 version 2, FACT-BMT12 + Human Activity Profile (HAP) anketi (GvHD ile ilgili çalışmalarda primer sonlanım noktası olarak kullanılması önerilmez).

Yanıt değerlendirmede; iki farklı zamandaki cGvHD bulgularının karşılaştırılması, organ spesifik yanıt ve toplam yanıtın değerlendirilmesi, objektif ve subjektif yanıtların ayrı

Toplam Skor ve Şiddet Sınıflandırması	
Hastalık Şiddeti	Kriterler
Hafif kr GvHH	* 1-2 organda en yüksek skor 1 * Akciğer skoru 0
Orta kr GvHH	* 3 ya da daha fazla organda skor 1 VEYA * Akciğer hariç en az 1 organda skor 2 VEYA * Akciğer skoru 1
Şiddetli kr GvHH	* En az 1 organda skor 3 VEYA * Akciğer skoru 2-3

ayrı değerlendirilmesi, yanıt değerlendirilmesinin düzenli yapılması (ör her 3 ayda bir), yeni IS tedavi başlandığında veya kesildiğinde değerlendirme yapılması, cevabın kalıcılığının dökümanite 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 ilerde 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. Informatif 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

donör ve alıcı hücre oranı belirlenebilir. Bu yaklaşım STR analizine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olup genellikle %0.1–1 düzeyinde alıcı hücre varlığını saptayabilmektedir. Ayrıca bu yöntem hızlı sonuç verebilmesi ve otomasyona uygun olması nedeniyle birçok merkezde rutin transplant izlem algoritmalarına dahil edilmektedir. Bununla birlikte qPCR temelli kimerizm analizinin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Her donör-alıcı çifti için uygun informatif InDel veya SNP belirteçlerinin bulunması gereklidir ve kullanılan belirteç sayısı analiz doğruluğunu etkileyebilir. Ayrıca sonuçların kantitatif olarak yorumlanmasında standardizasyon önemli bir faktördür.

### 3. Digital PCR (dPCR)

Digital PCR, klasik PCR yöntemlerinden farklı olarak DNA örneğinin çok sayıda küçük reaksiyon bölgesine ayrılması ve her bölmede PCR reaksiyonunun bağımsız olarak gerçekleşmesi prensibine dayanır. Bu nedenle dPCR, partiyon bazlı mutlak kantifikasyon sağlayabilen bir yöntem olarak kabul edilmektedir. dPCR analizinde DNA örneği, mikrodamlıklar veya mikroreaksiyon odacıkları şeklinde binlerce hatta on binlerce partiyona bölünür. Bu partiyonların her biri PCR reaksiyonu için bağımsız bir mikroreaksiyon ortamı oluşturur. PCR tamamlandıktan sonra her partiyon floresan sinyal açısından değerlendirilir ve pozitif (hedef DNA içeren) veya negatif (hedef DNA içermeyen) olarak sınıflandırılır. Elde edilen pozitif ve negatif partiyon sayıları Poisson istatistik modeli kullanılarak analiz edilir ve böylece örnekte bulunan hedef DNA molekülünün mutlak kopya sayısı hesaplanabilir. Bu yaklaşımın en önemli avantajlarından biri, qPCR yöntemlerinde olduğu gibi standart eğriye ihtiyaç duyulmamasıdır. Bu nedenle dPCR sonuçları doğrudan ve yüksek doğrulukla kantitatif olarak elde edilebilir. Kimerizm analizinde dPCR yöntemi genellikle InDel veya SNP belirteçleri kullanılarak gerçekleştirilir. Donör ve alıcı arasında farklılık gösteren bu belirteçler hedef alınarak yapılan dPCR analizi sayesinde donör ve alıcı DNA'sı çok düşük oranlarda bile ayrıştırılabilir. dPCR yönteminin duyarlılığı genellikle %0.01–0.1 düzeyine kadar ulaşabilmektedir. Bu nedenle mikrokimerizmin gösterilmesi ve transplant sonrası çok erken dönemde ortaya çıkabilecek donör kaybının saptanması açısından önemli avantajlar sağlar. dPCR yönteminin bir diğer önemli özelliği, yüksek tekrarlanabilirlik ve kantitatif doğruluk sağlamasıdır.

Partiyon bazlı analiz sayesinde PCR inhibisyonu veya amplifikasyon verimliliğindeki küçük değişikliklerin sonuç üzerindeki etkisi sınırlı kalmaktadır. Bu durum özellikle düşük DNA miktarlarının analiz edildiği örneklerde güvenilirliği artırır. Bununla birlikte dPCR teknolojisinin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Kullanılan cihazların maliyeti, analiz için gerekli özel kitler ve belirteç panelinin sınırlı sayıda olması bu yöntemin henüz tüm merkezlerde rutin kullanımını kısıtlayabilmektedir. Ayrıca donör ve alıcı için uygun informatif belirteçlerin önceden belirlenmesi gerekliliği devam etmektedir. Sonuç olarak dPCR temelli kimerizm analizi, özellikle yüksek duyarlılık gerektiren klinik durumlarda STR ve qPCR analizlerine tamamlayıcı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntem sayesinde transplant sonrası donör hücre hakimiyetindeki küçük değişimler erken dönemde saptanabilir ve özellikle minimal rezidüel hastalık (MRD) izlemine entegre edildiğinde relapsın moleküler düzeyde daha erken öngörülmesine katkı sağlayabilir.

### 4. NGS Tabanlı Kimerizm

Son yıllarda kimerizm analizinde gelişen moleküler teknolojiler arasında yeni nesil dizileme (Next Generation Sequencing, NGS) temelli yaklaşımlar önemli bir yer edinmeye başlamıştır. Bu yöntemler, özellikle tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) hedefleyen paneller kullanılarak donör ve alıcı genomunun yüksek çözünürlükte ayrıştırılmasına olanak sağlamaktadır. NGS tabanlı kimerizm analizinin temel prensibi, donör ve alıcı arasında farklılık gösteren çok sayıda SNP lokusunun paralel olarak analiz edilmesine dayanır. Yüzlerce veya binlerce SNP lokusunun aynı anda değerlendirilmesi sayesinde, donör ve alıcıya ait DNA dizileri yüksek duyarlılıkla ayrıştırılabilir ve bu veriler kullanılarak donör/alıcı hücre oranı hesaplanabilir. Bu yaklaşımın en önemli avantajlarından biri, klasik yöntemlere kıyasla çok daha düşük varyant frekanslarının saptanabilmesidir. STR-PCR yöntemleri genellikle %1–5 düzeyinde duyarlılığa sahipken, NGS temelli analizler uygun biyoinformatik analiz ile %0.1 hatta daha düşük düzeylerde alıcı hücre varlığını gösterebilmektedir. Bu durum özellikle mikrokimerizm ve erken relapsın saptanması açısından önemli bir avantaj sağlar. NGS tabanlı yaklaşımların bir diğer önemli özelliği, kimerizm analizi ile minimal rezidüel hastalık (MRD) takibinin aynı platformda yapılabilmesidir. Özel-

likle akut lösemi gibi malign hastalıklarda, hem hastalığa özgü mutasyonların hem de donör/alıcı genomik farklılıklarının aynı dizileme verisi üzerinden değerlendirilmesi mümkündür. Bu sayede klinisyenlere, hem hastalık yükü hem de donör hücre hakimiyeti hakkında entegre bir moleküler izlem sunulabilir. Bununla birlikte NGS tabanlı kimerizm analizinin klinik pratiğe yaygın olarak girmesinin önünde bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Bu yöntemler halen yüksek maliyet, biyoinformatik analiz gereksinimi ve standardizasyon eksikliği gibi nedenlerle birçok merkezde rutin kullanım aşamasına tam olarak ulaşmamıştır. Ayrıca farklı laboratuvarlar arasında kullanılan SNP paneli ve analiz algoritmalarının değişkenliği sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlandırmaktadır. Önümüzdeki yıllarda teknolojinin yaygınlaşması ve analiz protokollerinin standardize edilmesi ile birlikte bu yaklaşımın transplant sonrası izlem algoritmalarında daha geniş yer bulması beklenmektedir.

### 5. Sex-Mismatch Transplantlarda FISH ile Kimerizm Analizi

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrasında donör ve alıcı hücrelerinin ayrıştırılmasında kullanılan yöntemlerden biri de floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizidir. Özellikle donör ve alıcının farklı cinsiyette olduğu durumlarda, X ve Y kromozomlarına özgü problemler kullanılarak yapılan FISH analizi, donör ve alıcı hücrelerinin hücre bazında ayırt edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu yaklaşımın en önemli avantajlarından biri hücre bazlı analiz yapılabilmesidir. STR veya PCR temelli yöntemler toplam DNA üzerinden kantitatif sonuç verirken, FISH analizinde tek tek hücreler değerlendirildiği için özellikle belirli hücre popülasyonlarında donör hücre varlığının gösterilmesi mümkündür. Bu durum özellikle engraftman değerlendirmesi, mixed kimerizm gösterimi ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) tanısı açısından klinik olarak değerli bilgiler sağlayabilir. FISH analizi ayrıca hızlı sonuç verebilmesi açısından da avantajlıdır. İnterfaz hücrelerde gerçekleştirilen analiz sayesinde kısa sürede çok sayıda hücre değerlendirilebilir ve donör/alıcı hücre oranı hesaplanabilir. Literatürde genellikle 200 interphase hücre sayımı ile donör hücre yüzdesinin hesaplanması önerilmektedir. Ancak bu yöntem yalnızca donör ve alıcının farklı cinsiyette olduğu transplantasyonlarda uygulanabilmektedir.

### Ayrı Popülasyon Analizi (Lineage-Spesifik Kimerizm)

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrasında donör ve alıcı hücre oranının değerlendirilmesi genellikle toplam DNA üzerinden yapılan kimerizm analizleri ile gerçekleştirilmektedir. Ancak bazı klinik durumlarda total kimerizm analizi, hematopoietik hücre alt popülasyonlarında ortaya çıkan değişiklikleri yeterince yansıtmayabilir. Bu nedenle transplant sonrası izlemede giderek daha fazla önem kazanan yaklaşımlardan biri ayrı popülasyon analizi, diğer bir ifadeyle lineage-spesifik kimerizm analizidir.

Lineage-spesifik kimerizm analizinde periferik kan veya kemik iliği örneklerinden elde edilen hücreler, belirli yüzey belirteçlerine göre ayrıştırılarak analiz edilir. Bu ayrıştırma genellikle akım sitometrisi ile hücre ayırma (FACS) veya manyetik hücre ayırma sistemleri (MACS) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Böylece farklı hematopoietik hücre serileri ayrı ayrı değerlendirilerek donör ve alıcı hücre oranları her hücre popülasyonu için bağımsız olarak hesaplanabilir. En sık değerlendirilen hücre popülasyonları arasında T lenfositleri (CD3<sup>+</sup> hücreler), myeloid seri hücreleri (CD33<sup>+</sup> veya CD15<sup>+</sup> hücreler), B lenfositleri (CD19<sup>+</sup> hücreler) ve hematopoietik progenitör hücreler (CD34<sup>+</sup> hücreler) yer almaktadır. Bu hücre popülasyonları ayrıştırıldıktan sonra STR, qPCR veya diğer moleküler yöntemler kullanılarak kimerizm analizi yapılabilir. Lineage-spesifik kimerizm analizinin en önemli klinik katkılarından biri, erken relapsın öngörülmesidir. Özellikle akut miyeloid lösemi gibi malign hematolojik hastalıklarda, relaps gelişimi çoğu zaman önce myeloid hücre popülasyonunda donör hücre oranının azalması şeklinde ortaya çıkabilir. Bu durumda total kimerizm analizi halen yüksek donör oranı gösterebilirken, myeloid seri analizinde alıcı hücre oranında belirgin artış saptanabilir. Bu nedenle ayrı popülasyon analizi, relapsın klinik veya hematolojik bulgular ortaya çıkmadan önce saptanmasına yardımcı olabilir. Lineage-spesifik analiz aynı zamanda transplant sonrası immün rekonstitüsyonun değerlendirilmesinde de önemli bilgiler sağlayabilir. Özellikle T lenfosit kimerizmi, donör immün sisteminin yeniden yapılanmasını ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) gelişimi ile ilişkili immün dinamikleri değerlendirmede kullanılabilir. Bu bağlamda T hücrelerinde hızlı donör hakimiyeti bazı durumlarda güçlü graft-versus-leukemia etkisi ile ilişkili

olabilirken, aynı zamanda GVHD gelişimi açısından da klinik açıdan dikkatle izlenmesi gereken bir durum olabilir.

Transplant sonrası erken dönemde yapılan çalışmalarda, özellikle periferik kan hücrelerinin farklı serilere ayrılarak incelendiği analizlerde lineage-spesifik kimerizm paternlerinin yaklaşık %15-30 oranında görülebileceği bildirilmiştir. Bu durum özellikle T lenfositleri ve myeloid seri hücreleri arasında farklı donör/alıcı oranlarının saptanması şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Ayrı popülasyon kimerizmi en sık olarak şu klinik durumlarda gözlenmektedir:

1. Transplant sonrası erken immün rekonstitüsyon döneminde, farklı hücre serilerinin farklı hızlarda gelişmesi sonucu
2. Reduced-intensity conditioning (RIC) rejimleri uygulanan hastalarda
3. Haploidentik transplantasyon yapılan olgularda
4. Relaps gelişiminin erken fazında, özellikle myeloid hücre serisinde donör hücre oranının azalması durumunda.

Malign hematolojik hastalıklarda özellikle myeloid hücre popülasyonunda donör kimerizminin azalması, yaklaşan relapsın erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu durumda total kimerizm analizi halen yüksek donör oranı gösterebilirken, myeloid seri analizinde alıcı hücre oranında belirgin artış saptanabilir. Bununla birlikte lineage-spesifik kimerizm analizinin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Hücre ayrıştırma işlemi ek laboratuvar altyapısı gerektirir ve analiz süresini uzatabilir. Ayrıca düşük hücre sayısı elde edilen popülasyonlarda analiz duyarlılığı sınırlı olabilir. Bu nedenle bu yöntem genellikle yüksek relaps riski taşıyan hastalarda veya total kimerizm analizinde şüpheli değişiklikler saptandığında tercih edilmektedir.

Sonuç olarak ayrı popülasyon kimerizmi transplant sonrası izlemede nadir bir durum değildir ve özellikle belirli klinik koşullarda anlamlı sıklıkta gözlenebilmektedir. Bu nedenle kimerizm analizlerinin yorumlanmasında yalnızca total kimerizm oranı değil, gerektiğinde hücre alt popülasyonlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi de klinik karar süreçlerine önemli katkılar sağlayabilir. Bu nedenle transplant sonrası izlemede yalnızca total kimerizm oranının değil, kimerizm kinetiğinin ve hücre alt popülasyonlarının birlikte değerlendirilmesi klinik karar süreçleri açısından önem taşımaktadır.

### Sonuç

Kimerizm analizi allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası izlemede temel biyobelirteçlerden biridir. STR analizi halen en yaygın kullanılan yöntem olmakla birlikte qPCR, digital PCR ve NGS gibi yüksek duyarlılığa sahip moleküler teknikler kimerizm analizinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ayrıca lineage-spesifik kimerizm analizi özellikle malign hematolojik hastalıklarda relapsın erken öngörülmesi açısından önemli klinik bilgiler sağlayabilmektedir. Bu nedenle transplant sonrası izlemede kimerizm analizlerinin klinik bağlam içinde değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

### Kaynaklar

1. Thiede C, Florek M, Bornhäuser M, Ritter M, Mohr B, Brendel C, et al. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. *Leukemia*. 1999;13(8):1224-1228.
2. Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Blood*. 2004;103(6):227-235.
3. Rettinger E, Willasch A, Kreyenberg H, Borkhardt A, Holter W, Kremens B, et al. Lineage-specific chimerism analysis for the early prediction of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2011;25(5):843-850.
4. Lion T, Watzinger F, Preuner S, Kreyenberg H, Tilanus M, et al. The EuroChimerism concept for a standardized approach to chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):292-299.
5. Stahl T, Böhme MU, Kröger N, Fehse B. Digital PCR improves the sensitivity of chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(5):e217-e220.
6. Waterhouse M, Pfeifer D, Scholl C, duyster J, Bertz H, Finke J. Digital PCR for chimerism monitoring after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3):e81-e87.
7. DiNardo CD, Short NJ, Ravandi F, Cortes JE, Kadia TM, Daver N. Measurable residual disease in acute myeloid leukemia: clinical implications and therapeutic strategies. *J Clin Oncol*. 2020;38(33):3883-3894.
8. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer; 2019. Updated edition 2023.
9. Akay M, et al. Lineage-specific chimerism analysis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its clinical significance. *Transfus Apher Sci*. 2008;39:xxx-xxx.

# 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.

## Tanısal Yöntemler ve Değerlendirme

Klinik pratikte serum ferritin düzeyi, demir yükünü değerlendirmede en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. Kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli ve tekrarlanabilir olması önemli avantajlar sağlamaktadır. Bununla birlikte, ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu ve inflamasyon, enfeksiyon, aktif malignite ile karaciğer hasarı gibi durumlarda gerçek demir depolarından bağımsız olarak yükselebileceği göz ardı edilmemelidir [6]. Bu nedenle ferritin düzeyi tek başına yeterli bir tanısal araç değildir; klinik bağlamla birlikte yorumlanmalıdır.

Karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC) belirlenmesinde günümüzdeki altın standart, invaziv karaciğer biyopsisinin yerini büyük ölçüde almış olan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tabanlı tekniklerdir. Özellikle T2\* ve R2 (FerriScan) sekansları, doku demir yükünü kantitatif ve objektif biçimde ölçerek nakil öncesi risk stratifikasyonunda kritik bir rol üstlenmektedir [7]. Karaciğer biyopsisi ise MRI'nin yetersiz kaldığı veya eş zamanlı histopatolojik değerlendirmenin gerektiği durumlarda hâlâ geçerliliğini korumaktadır. Serum transferrin saturasyonu ve NTBI ölçümleri de araştırma amaçlı kullanılmakla birlikte, rutin klinik pratikte henüz standart hale gelmemiştir [8].

## Demir Yükünün Nakil Sonuçları Üzerindeki Klinik Etkileri

Literatürdeki pek çok retrospektif ve prospektif çalışma, yüksek demir yükünün nakil sonrası non-relaps mortalite (NRM) ve genel sağkalım (OS) üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu tutarlı biçimde ortaya koymaktadır. Özellikle serum ferritin düzeyinin 1000 ng/mL üzerinde olması, kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [9]. Demir yükünün tetiklediği klinik komplikasyonlar üç ana başlıkta incelenebilir:

**1. Enfeksiyon Riski:** Serbest demir, pek çok patojen mikroorganizma için kritik bir büyüme faktörüdür. Özellikle *Siderofilik* bakteriler (*Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*) ve invaziv mantar enfeksiyonları (*Mucorales* türleri) demir açısından zengin ortamlarda hızla çoğalabilmektedir. Bunun yanı sıra, demir yükü makrofaj ve nötrofil fonksiyonlarını bozarak fagositik kapasiteyi

azaltmakta ve immün yanıtı baskılamaktadır. Nakil sonrası immünsüpresif dönemde bu etki, enfeksiyona bağlı mortaliteyi belirgin biçimde artırabilmektedir [10].

**2. Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (SOS/VOD):** Karaciğerdeki yüksek demir konsantrasyonu, sinüzoidal endotel hücrelerinde oksidatif hasarı artırarak SOS gelişimine zemin hazırlar. SOS, özellikle yüksek yoğunluklu kondisyonlama rejimleri sonrasında görülen ve ciddi mortalite riski taşıyan bir komplikasyondur. Demir yükünün SOS riskini artırdığına dair kanıtlar giderek güçlenmekte olup, bu ilişki özellikle busulfan içeren hazırlama rejimlerinde daha belirgin görünmektedir [11].

**3. Graft Versus Host Hastalığı (GVHD):** Oksidatif stresin pro-inflamatuar sitokin salınımını (TNF-alfa, IL-1, IL-6) artırması, akut GVHD patogenezi şiddetlendirebilir. Demir yükü ile akut GVHD arasındaki ilişki, birden fazla çalışmada gösterilmiş olmakla birlikte, nedensellik ilişkisinin tam olarak aydınlatılabilmesi için prospektif verilere ihtiyaç duyulmaktadır [12].

**4. Organ Toksikitesi:** Karaciğer dışında kalp, pankreas ve endokrin bezler de demir birikiminden etkilenebilir. Kardiyak demir yüklenmesi, özellikle talasemi majör hastalarında nakil sonrası dönemde aritmiler ve kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmektedir [13].

## Demir Yükü Yönetimi ve Tedavi Stratejileri

HKHN sürecinde demir yükü yönetimi; nakil öncesi, peritransplant ve nakil sonrası olmak üzere üç fazda ele alınmalıdır.

**Nakil Öncesi Dönem:** İdeal yaklaşım, hastayı nakle mümkün olan en düşük demir yükü ile sokmaktır. Uygun hastalarda oral şelatörler (Deferasiroks, Deferipron) ile demir yükünün azaltılması, nakil sonrası komplikasyonları azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak aktif hastalık varlığı, sitopeniler ve gastrointestinal yan etkiler şelasyon tedavisinin kullanımını kısıtlayabilir [14]. Nakil öncesi şelasyonun klinik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren prospektif randomize çalışmalar hâlâ yetersiz olmakla birlikte, mevcut gözlemsel veriler bu yaklaşımı destekler niteliktedir.

**Peritransplant Dönem:** Hazırlama rejimi ve erken engraftman döneminde aktif

şelasyondan genellikle kaçınılır. Bu dönemde şelatörlerin toksisitesi ve ilaç etkileşimleri ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte, antioksidan stratejilerin ve düşük doz şelasyonun bu dönemdeki etkinliğini araştıran çalışmalar sürmektedir.

**Nakil Sonrası Dönem:** Engraftman sağlandıktan ve hastanın klinik tablosu stabilize olduktan sonra, genellikle +100. günden itibaren, demir yükü tekrar kapsamlı biçimde değerlendirilmelidir. Eğer hastanın hemoglobin düzeyi 11-12 g/dL üzerinde seyrediyorsa, terapötik flebotomi (venesection) en güvenli, fizyolojik ve maliyet-etkin yöntemdir. Her flebotomi sırasında yaklaşık 200-250 mg demir vücuttan uzaklaştırılmakta olup, düzenli aralıklarla uygulanan bu yöntem demir depolarını etkin biçimde azaltmaktadır [15]. Flebotomiye tolere edemeyen veya anemisi devam eden hastalarda ise Deferasiroks gibi oral şelatörler kullanılabilir. Bu süreçte böbrek fonksiyonları, karaciğer enzimleri ve tam kan sayımının yakından takibi esastır [16]. Deferipron, özellikle kardiyak demir yüklenmesi olan hastalarda tercih edilebilecek bir diğer seçenektir; ancak agranülozitoz riski nedeniyle haftalık hemogram takibi zorunludur.

## Güncel Kılavuz Önerileri ve Tartışmalı Konular

Avrupa Kemik İliği Nakli Derneği (EBMT) ve Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) kılavuzları, nakil öncesinde ferritin düzeyi >1000 ng/mL olan hastalarda demir yükünün değerlendirilmesini ve mümkünse azaltılmasını önermektedir. Nakil sonrası dönemde ise ferritin düzeyi >1000 ng/mL olan ve klinik durumu uygun hastalarda flebotomi veya şelasyon tedavisinin başlanması tavsiye edilmektedir [17]. Bununla birlikte, hangi eşik değerini tedavi kararı için kullanılması gerektiği, şelasyon tedavisinin ne zaman başlanıp ne zaman sonlandırılacağı ve MRI'nin rutin takipte ne sıklıkla kullanılması gerektiği gibi konular hâlâ tartışmalıdır. Bu soruların yanıtlanabilmesi için iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Sonuç

Karaciğer demir yükü, HKHN alıcılarında sağkalımı ve yaşam kalitesini etkileyen, ancak yönetilebilir bir risk faktörüdür. Tanı

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 Sağkalım Sonrası Takip

Nakil sonrası uzun vadeli sağkalım 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 sendromunun klinik tablosu hafif belirti ve bulgulardan ağır hepatik yetmezliğe kadar değişkenlik gösterir ve genellikle kök hücre naklinden sonraki 3 hafta içinde gelişir. Hepatik SOS; karın ağrısı ve şişliği, kilo artışı ve portal hipertansiyon bulguları (asit, ödem, varisler) ile kendini gösterir. Hızlı gelişen kilo artışı ve sarılık, serum transaminazlarında aşırı yükselme ile renal veya respiratuvar yetmezliğin eşlik etmesi kötü prognozu gösterir. Ağır hepatomegali, asit ve  $\geq 5\%$  kilo artışı hepatik SOS'un klasik triadını oluşturur. Erişkinler ve çocuklar arasında klinik prezentasyon farklılık gösterir. Kök hücre nakli sonrası hastalarda günlük kilo takibi yapılmalı ve sıvı yüklenmesi bulguları açısından düzenli muayene edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri günlük değerlendirilmelidir. Kilo artışı ve sarılığın nakilden erken dönemde ortaya çıkması ağır SOS olasılığını artırır. Portal hipertansiyon, renal yetmezlik ve refrakter trombositopeni de SOS tanısını destekler.

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun semptomları tipik olarak kök hücre naklinden sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar. Hepatik SOS'un ilk bulgusu kilo artışıdır; bunu hepatomegali, karaciğer hassasiyeti ve daha sonra hiperbilirubinemi izler. Günlük klinik muayene ve kilo takibi tanıda altın standart olmaya devam etmektedir. Hepatik SOS tanısını doğrulamanın en iyi yöntemi, juguler ven yoluyla hepatik venöz basınç gradyanının ölçülmesidir. Ancak bu yöntem invazivdir, kanama riski taşır ve çoğu merkezde rutin olarak uygulanmamaktadır. Transjuguler yolla yapılan karaciğer biyopsisi altın standart olarak kabul edilse de hepatik SOS tanısı için zorunlu değildir. Hepatik SOS'un non-invaziv değerlendirilmesi ultrasonografi ile yapılır; portal ven akım hızında azalma veya akımın tersine dönmesi görülebilir ve bu bulgular daha spesifiktir ancak genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. Ultrasonografi seri olarak yapılarak portal akım değişikliklerinin ilerlemesi veya gerilemesi izlenmelidir. Hepatik SOS'un ayırıcı tanısında hepatik GVHD, demir yükü, viral enfeksiyonlar, sepsis ve ilaç toksisitesi yer alır.

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısında modifiye Seattle ve Baltimore kriterleri kullanılmaktadır. Bu iki sınıflama arasındaki temel fark, Baltimore kriterlerinde hiperbilirubineminin zorunlu olması, modifiye Seattle kriterlerinde ise olmamasıdır.

#### a) Modifiye Seattle kriterleri

Kök hücre naklinden sonraki 20 gün içinde aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin gelişmesi durumunda hepatik SOS tanımlanır:

- Serum total bilirubin  $>2$  mg/dl
- Hepatomegali veya sağ üst kadran ağrısı
- Ani kilo artışı ( $> 2\%$  bazal vücut ağırlığı)

#### b) Baltimore kriterleri

Kök hücre naklinden sonraki 21 gün içinde serum bilirubininin  $>2$  mg/dl olması ve buna ek olarak aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması gerekir:

- Hepatomegali
- Asit
- Nakil öncesi ağırlığa göre  $>5\%$  kilo artışı

Kullanılan kriterlere göre SOS insidansı değişkenlik gösterir. Baltimore ve Seattle kriterleri arasında insidanda dört kata kadar fark bildirilmiştir. Çocukların  $\%30$ 'una kadarında SOS anikterik seyredebilir. Her iki kriter de +21. günden sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı SOS'u kapsamaz. Önceki tanı kriterleri (Seattle ve Baltimore), hastaların erken tedavi için önceliklendirilmemesine ve tanıda gecikmeye yol açmış, bu da bu hastalarda kötü prognozla sonuçlanmıştır. Günümüzde daha etkili tedavi seçenekleri mevcut olduğundan, ağır SOS gelişmeden önce erken tanı koymak ve tedavi başlamak gerekmektedir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin yaygınlaşması, +21. günden sonra ortaya çıkan geç başlangıçlı SOS sıklığını artırmış ve bu durumun yeni kriterlerde dikkate alınmasını zorunlu kılmıştır. Ayrıca görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerin SOS'un tanı ve prognozuna entegre edilmesi gerekmiştir. Tüm bu nedenler, SOS için yeni ve revize tanı kriterlerinin geliştirilmesi gerekli kılacaktır.

#### c) Revize SOS tanı kriterleri

Aşağıdakilerden bir veya birden fazlasının varlığı tanıyı destekler:

- Bilirubin  $\geq 2$  mg/dl
- Beklenmeyen kilo artışı ( $\geq 5\%$ )
- Refrakter trombositopeni
- Hepatomegali veya sağ üst kadran ağrısı
- Asit
- Doppler ultrasonografide portal venöz akımın tersine dönmesi
- SOS ile uyumlu karaciğer biyopsisi

EBMT kriterleri hepatik SOS'u hafif, orta, ağır ve çok ağır (çoklu organ disfonksiyon sendromu ile birlikte) olarak sınıflandırır. Tedavi gerektirmeyen SOS olguları hafif SOS olarak kabul edilir. Çoklu organ disfonksiyonu gelişen veya hastalığı SCT sonrası 100. günden sonra da devam eden hastalar ağır SOS olarak değerlendirilir. Renal veya pulmoner disfonksiyonu olmayan hastalar hafif-orta SOS olarak kabul edilir ve bu hastalarda sağkalım oranları daha iyidir. Kilo artışı ve sarılığın SCT sonrası erken dönemde ortaya çıkması veya kilo artışı ile bilirubin yükselmesinin belirgin olması ağır SOS olasılığını artırır. Çoklu organ yetmezliği, SOS'un ciddiyetini gösteren bir belirteçtir. Serum bilirubin düzeyinin 48 saat içinde iki katına çıkması da SOS'un ağır olarak sınıflandırılması için bir kriterdir.

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun tanısında çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir:

#### a) Ultrasonografi

Ultrasonografide hepatomegali, splenomegali ve asit görülebilir. Bu bulgular SOS için özgül değildir; ancak portal ven akım hızında azalma veya akımın tersine dönmesi (hepatofugal akım) SOS için daha spesifik kabul edilir. Bununla birlikte bu ultrasonografik bulgular genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar ve erken tanı kaçırılabilir. Ultrasonografi ayrıca ayırıcı tanıların dışlanmasına yardımcı olur.

#### b) Hepatik venöz basınç gradyanı ölçümü

Juguler ven yoluyla yapılan hepatik venöz basınç gradyanı ölçümü SOS tanısında en doğru yöntem olarak kabul edilir; ancak invaziv bir işlemdir.

#### c) Doppler ultrasonografi

Portal dolaşımdaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılır. Hepatik arteriyel hızlanma indeksi ölçülür ve bu parametrenin hepatik venöz basınç gradyanı ile doğru ilişki olduğu gösterilmiştir.

#### d) Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

BT'de periportal ödem, asit ve sağ hepatik vende daralma SOS lehine bulgudur. MRG'de hepatomegali, asit, hepatik ven daralması ve karaciğerde yamalı sinyal artışı saptanabilir.

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

fluorescence intensity, MFI) ile ifade edilir. Bu amaçla en sık kullanılan sistemlerden biri Lumines platformudur ve farklı boncuk (bead) formatları içerir. Tarama (screening/mix) testleri anti-HLA antikor varlığını değerlendirmek için kullanılırken, panel reaktif antikor (PRA) alıcının HLA alloimmünizasyon düzeyini gösterir. Tek antijen boncuk (single antigen bead, SAB) testleri ise spesifik HLA antikorlarının yüksek duyarlılıkla saptanmasını sağlar ve transplant karar sürecinde en kritik yöntem olarak kabul edilir (Peña ve Saidman, 2015; Kongtim ve ark., 2024).

ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) 2024 konsensus önerilerine göre, HLA uyumsuz donör kullanılacak HSCT adaylarında anti-HLA antikor taraması rutin olarak yapılmalı ve hazırlama rejiminden önceki 1 ay içinde değerlendirilmelidir. Alıcıda anti-HLA antikorları saptandığında, mümkünse hedef HLA antijenini taşımayan alternatif bir donörün tercih edilmesi önerilmektedir. Uygun alternatif donör bulunamadığı durumlarda ise DSA'larını azaltmaya yönelik desensitizasyon tedavileri, hematopoietik engraftmanı artırmak ve transplant sonuçlarını iyileştirmek amacıyla uygulanabilir (Kongtim ve ark., 2024).

DSA varlığı ile graft başarısızlığı arasındaki ilişkiyi gösteren ilk önemli haploidentik çalışmalarından biri Yoshihara ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. DSA pozitif hastalarda nötrofil ve trombosit engraftman oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. Özellikle MFI değeri 5000'in üzerinde olan DSA'ların graft başarısızlığı için güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Yoshihara ve ark., 2012). DSA pozitifliğinin yalnızca graft başarısızlığı ile değil, aynı zamanda sağkalım sonuçları ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. DSA varlığı, artmış nüks dışı mortalite ile ilişkili olup progresyonsuz ve genel sağkalımı olumsuz etkileyebilir (Ciurea ve ark., 2021; Huang ve ark., 2023).

DSA için kritik eşik değerlerin belirlenmesi, transplant stratejisinin planlanması açısından önemlidir. Literatürde farklı eşik değerler önerilmiş olmakla birlikte, genellikle 5.000 MFI üzerindeki düzeyler graft başarısızlığı açısından yüksek risk ile ilişkilidir. Bununla birlikte 20.000 MFI üzerindeki DSA seviyelerinin mevcut desensitizasyon yöntemleri ile azaltılmasının güç olduğu ve daha kötü transplant sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık 2.000 MFI altındaki DSA düzeylerinde bazı çalışmalarda engraftman başarısızlığı gözlenmemiştir (Ciurea ve ark., 2021)

DSA'nın fonksiyonel özellikleri de klinik açıdan önem taşımaktadır. Kompleman bağlayan DSA'lar özellikle graft başarısızlığı ile ilişkilidir. C1q Lumines testi ile kompleman bağlayan antikorlar saptanabilmektedir. C1q pozitif DSA varlığının primer graft başarısızlığı ve artmış transplant ilişkili mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ciurea ve ark., 2015; Kongtim ve ark., 2024).

DSA pozitif hastaların yönetiminde ilk adım mümkünse ilgili HLA antijenini taşımayan alternatif bir donör seçmektir. Ancak uygun alternatif donör bulunamadığı durumlarda desensitizasyon tedavileri uygulanabilir. Güncel desensitizasyon stratejileri dolaşımdaki antikorların azaltılması, antikor üretiminin baskılanması ve antikorların patojenik etkilerinin inhibe edilmesi gibi farklı mekanizmalara dayanmaktadır.

Plazmaferez veya immünoadsorpsiyon dolaşımdaki antikorların hızlı şekilde azaltılmasını sağlar. Rituksimab B hücrelerini hedef alarak antikor üretimini azaltırken, proteazom inhibitörleri plazma hücrelerini etkileyebilir. İntravenöz immünglobulin (IVIG) kompleman aktivasyonunu inhibe ederek ve antikor nötralizasyonu sağlayarak DSA'nın patojenik etkilerini azaltabilir. Ayrıca donör kaynaklı HLA antijenleri içeren buffy coat veya trombosit infüzyonları dolaşımdaki antikorların bağlanmasını sağlayarak antijen havuzu (antigen sink) oluşturabilir (Kongtim ve ark., 2024).

DSA düzeyine göre farklı desensitizasyon stratejileri önerilmektedir. ASTCT konsensus önerilerine göre, DSA düzeyi klinik yönetimde önemli bir belirleyicidir. Düşük DSA düzeylerinde (haploidentik HKHN için genellikle <2.000 MFI) greft sonuçları üzerindeki etkisinin minimal olduğu bildirilmiş olup bu hastalarda rutin desensitizasyon tedavisi genellikle gerekli değildir.

Orta düzey DSA varlığında (haploidentik HSCT'de yaklaşık 2.000–10.000 MFI) daha düşük yoğunluklu desensitizasyon yaklaşımları düşünülebilir. Bu hastalarda rituksimab ve intravenöz immünglobulin (IVIG) gibi daha sınırlı immünomodülatör tedavilerin yeterli olabileceği öne sürülmekle birlikte, bu yaklaşımın etkinliğini destekleyen veriler halen sınırlıdır.

Buna karşılık yüksek DSA düzeylerinde (genellikle >10.000–20.000 MFI) graft başarısızlığı riski belirgin şekilde artmaktadır ve plazmaferez veya immünoadsorpsiyon, rituksimab ve IVIG içeren multimodal desensitizasyon protokolleri uygulanabilir. Çok yüksek DSA seviyelerinde (>20.000

MFI) mevcut desensitizasyon yöntemleri ile antikor düzeylerini düşürmek güç olabileceğinden, mümkünse ilgili HLA antijenini taşımayan alternatif bir donörün tercih edilmesi önerilmektedir. Alternatif donör bulunamadığı durumlarda ise merkez deneyimine dayanan veya araştırma kapsamında uygulanan desensitizasyon yaklaşımları değerlendirilebilir (Kongtim ve ark., 2024).

Sonuç olarak, haploidentik hematopoietik kök hücre nakli günümüzde giderek daha yaygın kullanılan bir transplantasyon yaklaşımıdır. Ancak donör-spesifik HLA antikorları önemli bir immünolojik bariyer oluşturmaya devam etmektedir. Transplant öncesinde DSA'ların dikkatli şekilde değerlendirilmesi, uygun donör seçimi yapılması ve gerektiğinde desensitizasyon stratejilerinin uygulanması graft başarısını artırmak ve transplant sonuçlarını iyileştirmek açısından kritik öneme sahiptir.

#### Kaynaklar

- Baumeister SHC, et al. Key aspects of the immunobiology of haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol.* 2020;11:191.
- Ciurea SO, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv.* 2021;5(20):4031–4043.
- Ciurea SO, et al. Complement-binding donor-specific antibodies and graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1392–1398.
- Huang Y, et al. Impact of donor-specific antibodies on outcomes after haploidentical HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58(5):544–551.
- Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor-specific anti-HLA antibody and risk of graft failure in haploidentical stem cell transplantation. *Adv Hematol.* 2016;2016:4025073.
- Kongtim P, et al. ASTCT consensus recommendations on testing and treatment of patients with donor-specific anti-HLA antibodies. *Transplant Cell Ther.* 2024.
- Peña JR, Saidman SL. Anti-HLA antibody testing in hematology patients. *Am J Hematol.* 2015;90:113–121.
- Spellman SR, et al. Trends in alternative donor transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(8):505–532.
- Passweg JR, et al. EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(4):519–528.
- Yoshihara S, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with donor-specific HLA antibodies undergoing haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1319–1325.
- Zhou Y, et al. Desensitization strategies for donor-specific antibodies in HLA-mismatched stem cell transplantation recipients. *Oncol Ther.* 2024;12:375–394.

## 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>.

### İmmünolojik 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 tanı 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 immünolojik 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 immünolojik kısıtlılıklar, HKHN alıcılarında aşılama stratejilerinin standart bir takvimden ziyade hastaya özgü olarak planlanmasını zorunlu kılmaktadır.

## Nakil Öncesi Hazırlık ve Donör Aşılmasının Stratejik Önemi

### a- Alıcının İmmünizasyonu

Aşılamaya planlaması mümkünse hematolojik tedavi veya nakil öncesi dönemde başlatılmalıdır. Bu kapsamda hastaların aşıyla önlenebilir hastalıklara karşı bağışıklık durumunun, aşı kayıtları ve serolojik belirteçler (seropozitiflik) açısından değerlendirilmesi önerilir. Nakil öncesinde yeterli zaman bulunması durumunda, yaş ve bireysel risk faktörlerine göre mevcut kılavuzlar doğrultusunda eksik aşılardan tamamlanması önem taşır. Hazırlayıcı rejimden en az iki hafta önce uygulanan inaktif aşılardan, hastanın serolojik rezervini artırabileceği ve tedavi süresince enfeksiyon riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Bu dönemde özellikle pnömokok, influenza ve hepatit B aşılmasının uygulanması önerilmektedir<sup>8</sup>. Ancak klinik tablonun aciliyeti nedeniyle uygun süre yoksa aşılamaya süreci nakil sonrasında tamamlanmalıdır.

### b- Donör Aşılması (Adaptif İmmünite Aktarımı)

Allojenik HKHN'de donörün aşılamaya durumu, alıcıya aktarılacak adaptif immünitenin potansiyel bir belirleyicisidir. Donördeki antijen-spesifik bellek hücrelerinin greft aracılığıyla transferi, nakil sonrası erken dönemde bazı patojenlere karşı daha hızlı antikor yanıtı ile ilişkili olabilir; ancak bu etkinin sınırlı ve genellikle geçici olduğu gösterilmiştir. Donöre kök hücre toplama işleminden en az iki hafta önce uygulanan tetanoz, difteri, pnömokok ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılmasının alıcıda erken dönemde (ilk 50 gün) daha yüksek antikor titreleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiş olsa da, uzun dönem koruyuculuğa katkısı belirgin değildir. Bu nedenle yalnızca alıcı yararı için donörün ek olarak aşılanması rutin olarak önerilmemektedir; donörün ulusal erişkin aşılamaya takvimine uygun olması yeterli kabul edilmektedir. Bununla birlikte özellikle alıcının HBV-pozitif olduğu özel klinik senaryolarda donörün hepatit B aşısı ile aşılanması tavsiye edilmektedir<sup>3,9</sup>. Canlı atenüe aşılardan ise donasyon öncesi son dört hafta içinde uygulanmamalıdır<sup>3</sup>.

## Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Yeniden Aşılamaya İlkeleri

HKHN sonrası hastalar, önceki aşılamaya geçişlerinden bağımsız olarak "hiç aşılanmamış" kabul edilmelidir. Nakil sonrası aşılamaya takvimi, aşının tipine (inaktif veya canlı), hastanın immün rekonstitüsyon hızına, hastanın hipogamaglobulinemi düzeyine, önceden Rituximab veya başka anti-CD20 gibi ajanlar alıp almama durumu ve GVHH mevcudiyetine göre yapılandırılır<sup>3</sup>. Aşılamaya önerileri allojenik ve otolog HKHN alıcılarında sıklıkla benzerdir.

### a-İnaktif Aşılardan

İnaktif aşılardan (polisakkarit, konjuge, rekombinan subunit, inaktif viral ve mRNA aşılardan), replikasyon yetenekleri olmadığı için güvenlik açısından HKHN alıcılarında risk oluşturmazlar. Ancak sorun güvenlikten ziyade etkiliktir. Nakil sonrası erken dönemde yapılan aşılamaya yanıt zayıf olabilir; bu nedenle serolojik yanıtı pekiştirmek için çoklu doz şemaları (primer seri) uygulanır. İnaktif aşılardan, diğer canlı veya inaktif aşılardan eş zamanlı olarak, öncesinde ya da sonrasında uygulanabilir<sup>3,10</sup>.

**İnfluenza (inaktif):** Aşıya verilen immün yanıt; transplantasyon sonrası geçen süre, hastanın immün yeniden yapılanma düzeyi (lenfosit ve immünglobulin düzeyleri), kronik GVHH varlığı ve yakın dönemde anti-CD20 tedavisi öyküsü gibi değişkenlere bağlıdır. İnaktif influenza aşısı genellikle nakilden yaklaşık 6 ay sonra başlanarak her yıl tekrarlanır. Bununla birlikte, toplumda influenza aktivitesinin arttığı durumlarda aşılamaya daha erken dönemde, yaklaşık 3-4. aydan itibaren uygulanabilir<sup>2,3,10</sup>. İntranazal uygulanan canlı influenza aşısı kontrendikedir.

**Pnömokok:** HKHN alıcılarında pnömokok enfeksiyonları, özellikle geç dönemde önemli bir morbidite ve sepsis nedenidir. Naklin ilk yılında, özellikle steroid kullanan ve GVHH gelişen hastalarda polisakkarit aşısı (PPSV23) yanıt belirgin şekilde zayıftır. Bu nedenle konjuge aşılardan (PCV) tercih edilir. Güncel kılavuzlar doğrultusunda, klasik 3 doz PCV13 + 1 doz PPSV23 yaklaşımı yerini giderek daha geniş serotip kapsayan PCV20 kullanımına bırakılmaktadır. PCV20, T hücrelerine bağımlı yanıt oluşturması sayesinde daha güçlü ve kalıcı immünite sağlar. Nakil sonrası yaklaşık 3. aydan itibaren baş-

lanılan seri (genellikle 3 doz), çoğu hastada yeterli koruma oluşturur. Aktif GVHH varlığında polisakkarit aşılamaya yanıt oldukça düşüktür; bu nedenle bu hastalarda ek dozların da konjuge aşı ile sürdürülmesi önerilir. Genel olarak aşılamaya nakil sonrası erken dönemde başlatılabilir ve dozlar arasında en az 4 hafta bırakılmalıdır<sup>3,11</sup>.

### H. influenzae tip b, tetanoz-difteri-ase-lüler boğmaca ve inaktif polio aşılardan

HKHN sonrası inaktif aşılamaya için yeniden aşılamaya yaklaşımı büyük ölçüde benzerdir. Hib aşısı genellikle nakil sonrası 3. aydan itibaren başlanarak birer ay arayla üç doz şeklinde uygulanır. Tetanoz ve difteri aşılması ise çoğunlukla 6. aydan sonra başlatılır ve 4-8 hafta aralıklarla en az üç doz önerilir. Bu şemaya aselüler boğmaca bileşeninin de eklenmesi önerilmekte olup, özellikle yüksek doz pertusis toksoidi içeren DTaP aşısı, Tdap'a kıyasla daha güçlü immün yanıt oluşturması nedeniyle tercih edilebilir. İnaktif polio aşısı (IPV) ise genellikle nakil sonrası 6-12. aylar arasında, 1-2 ay arayla üç doz şeklinde uygulanır. Güncel klinik pratikte bu aşılardan çoğunlukla kombinasyon preparatları (DTaP-Hib-IPV) şeklinde uygulanarak hem doz sayısı azaltılmakta hem de hasta uyumu artırılmaktadır<sup>3,10,12</sup>.

**Hepatit B:** HKHN öncesinde tüm alıcıların HBV serolojisi değerlendirilmelidir. Tüm belirteçleri negatif olan ve özellikle anti-HBc pozitif donörden nakil yapılacak hastalarda transplant öncesi aşılamaya önerilir. Bu kişilere ek olarak HBV spesifik hiperimmünglobulin yapılabilir. Nakil sonrası dönemde, başlangıçta seronegatif olan veya nakil öncesi aşılanmış olmasına rağmen anti-HBs düzeyini kaybeden hastalara 0, 1 ve 6. aylarda üç dozluk aşı serisi tek ya da çift doz şemaları veya 0-1-2-6 ay gibi yoğunlaştırılmış protokollerle uygulanabilir. Daha önce HBV ile karşılaşmış (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif) hastalarda anti-HBs düzeyleri düzenli olarak izlenmeli; koruyucu titre (<10 mIU/mL) sağlanmıyorsa aşılamaya yapılmalıdır. Aşılamaya, bu grupta reverse serokonversiyon riskini azaltabilir. Primer seri sonrasında yeterli yanıt gelişmeyen olgularda ek dozlar veya yeniden aşılamaya planlanabilir<sup>3,8,12</sup>.

### İnaktif rekombinant zoster aşısı (Shingrix®):

Otolog HKHN de 3. Ay, allojenik HKHN'de 6. Aydan itibaren önceki serolojiden bağımsız 2 aya ara ile 2 doz yapılabilir<sup>2,4</sup>.

**Tablo 1.** Allojenik veya olog HKHN uygulanan erişkinlerde değerlendirilmesi gereken aşılarda

Aşı	Aşılama başlangıcı	Önerilen doz ve şema	Özel notlar
İnfluenza (inaktif)2,3	6 ay	Yılda 1 doz	Salgın durumunda 3. aydan itibaren 4 hafta arayla 2 doz. Ağır lenfopeni 500/ $\mu$ L/CD4<200/ $\mu$ L) veya GVHH durumunda 4 hafta arayla 2 doz
COVID-192	6 ay	3 doz (dozlar arası 4 hafta)	Salgın durumunda 3. aydan itibaren ve yıllık rapel doz
Pnömonok konjuge aşı (PCV13)3,10	3-6 ay	3 doz konjuge aşı (1-2 ay arayla)	3 dozluk konjuge PCV aşısı tamamlandıktan sonra 4. doz pnömonok aşısı kronik GVHH'li hastalarda PPSV23'e yanıtı düşük olduğundan PPSV23 yerine ek olarak tek doz PCV (son PCV dozundan 6 ay sonra) ile tamamlanır.
Pnömonok polisakkarid aşı (PPSV23)3,10	12 ay	1 doz	3 dozluk konjuge PCV aşısı tamamlandıktan sonra 4. doz pnömonok aşısı hastada kronik GVHH yoksa nakilden 12 ay sonra tek doz PPSV23 şeklinde uygulanmalıdır (son PCV dozundan en az 8 hafta sonra).
influenzae tip b (Hib)3,10,12	3-6 ay	3 doz (1-2 ay ara ile)	DTaP-IPV-Hib karma aşısı şeklinde uygulanabilir.
Tetanoz-difteri-boğmaca3,10,12	6-12 ay	3 doz DTap tercih edilir (1-2 ay ara ile)	DTaP aşısı pertusis toksininin yüksek dozunu içerir ve Tdap'tan etkindir. Alternatif olarak Tdap/Td kullanılabilir. DTap-IPV-Hib karma aşısı şeklinde uygulanabilir. Ülke önerisine göre pekiştirme dozu ile devam edilir.
İnaktif polio (IPV)3,10,12	6-12 ay	3 doz (1-2 ay ara ile)	DTaP-IPV-Hib karma aşısı şeklinde uygulanabilir.
Meningokok ACWY2,10,13	6-12 ay	2 doz (2 aya ara ile)	Fonksiyonel veya cerrahi aspleni durumunda 5 yılda bir tekrar önerilir. Menectra® difteri toksoidi içerdiğinden benzer aşı içeriğine sahip aşılarda etkileşimine dikkat edilmelidir; ayrıca > 55 yaş üzeri kişilerde güvenlik ve etkinlik verisi bulunmamaktadır.
Meningokok B2,14	6-12 ay	2 doz (2 aya ara ile)	Fonksiyonel veya cerrahi aspleni durumunda 5 yılda bir tekrar edilebilir Bexsero®:> 50 yaş üzeri kişilerde güvenlik ve etkinlik verisi bulunmamaktadır.
Hepatit B3,8	6-12 ay	3 doz (0-1-6 ay veya 0-1-2-6. ay)	Kronik Hepatit B enfeksiyonu olmayan kişilere önerilir. Çift doz aşılama yapılabilir. Anti-HBs <10 IU/mL ise tekrar seri önerilir.
Hepatit A4	6-12 ay	2 doz	Hepatit A seronegatif kişilere önerilir.
HPV (9-valan)10	6-12 ay	3 doz (0-2-6 ay)	≤26 yaş önerilir; 27-45 yaş bireysel karar verilir.
Rekombinant zoster aşısı 2	3-6 ay	2 doz (2 ay arayla)	Shingrix® aşısı (inaktif aşı) önerilir. Antiviral tedaviden etkilenmez.
RSV aşısı15	6-12 ay	1 doz	İnaktif aşı olup ≥60 yaş immünsüpre hastalarda bireysel değerlendirmeye önerilir
KKK aşısı2,10	≥24 ay	2 doz (2 ay ara ile)	Canlı aşı olduğundan dikkatle uygulanmalı. Seronegatif hastalara önerilir. GVHH olmamalı; immünsüpresif ted/ önceden IVIG kullanımı sorgulanmalı
Suçiçeği2,10	≥24 ay	2 doz (2 ay ara ile)	Canlı aşı olduğundan dikkatle uygulanmalı. Seronegatif hastalara önerilir. GVHH olmamalı; immünsüpresif ted/ önceden IVIG kullanımı sorgulanmalı

### b- Canlı Atenüe Aşılarda

Canlı zoster aşısı, oral polio, BCG, rotavirus ve canlı influenza aşılarda kontrendikedir. Bununla beraber kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve Suçiçeği aşılarda seronegatif hastalara özel koşulların sağlanması takdiriyle HKHN sonrası uygulanabilir. Bu kapsamda aşılama; nakilden en az 24 ay sonra, aktif GVHH bulunmayan, son 3-6 ay içinde immünsüpresif tedavi almayan ve son IVIG uygulamasının üzerinden en az 8-11 ay geçmiş hastalarda düşünülebilir<sup>2,10</sup>.

Nakil sonrası önerilen çeşitli aşılarda, aşılama zamanları ve öneriler Tablo1'de sunulmuştur.

### Kaynaklar

- Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L, Kelkar AH, Law LY, LeFebvre KB, Ljungman P, et al. 2024. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 42(14):1699-1721. doi:10.1200/JCO.24.00032
- Silva-Pinto A, Abreu I, Martins A, Bastos J, Araújo J, Pinto R. 2024. Vaccination After Haematopoietic Stem Cell Transplant: A Review of the Literature and Proposed Vaccination Protocol. Vaccines [Internet]. 12(12). doi:10.3390/vaccines12121449
- Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, de Lavallade H, Gallo G, Lehrnbecher T, Engelhard D, et al. 2019. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). The Lancet Infectious diseases [Internet]. 19(6):e200-e212. doi:10.1016/S1473-3099(18)30600-5
- Robert Baden L, Φ C, Almyroudis NG, Baluch A, Barros N, Buss B, Φ Σ P, Cohen S, Cooper B, Dulanto Chiang A, et al. 2026. NCCN Guidelines Version 2.2025 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Continue [Internet]. [accessed 2026 Feb 20]. https://www.nccn.org/home/member-
- Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea FAU - Cho, Sung-Yeon FAU - Lee, Hyeon-Jeong FAU - Lee, Dong-Gun. 2018. Korean J Intern Med [Internet]. 33(2):256-276. doi:10.3904/kjim.2018.036
- Hus I, Piekarska A, Brzeźniakiewicz-Janus K, Giannopoulos K, Jamrozik K, Mensah-Glanowska P, Piątkowska-Jakubas B, Roliński J, Tomaszewicz K, Wierzbowska A, et al. 2025. Vaccination of adult patients with hematological malignancies, patients with asplenia and patients with nocturnal paroxysmal hemoglobinuria — guidelines of PTHIT and the Infectious Diseases Working Group of PALG. Acta Haematologica Polonica. 56(3):187-207. doi:10.5603/ahp.105118

**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-enjektör-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

laboratuvarı ise toplanan hücrelerin işlenmesi, hazırlanması, kriyoprezervasyonu ve saklanması gibi işlemleri yürütür.

FACT-JACIE standartları otolog ve allojenik nakil programlarını kapsamaktadır. Aynı zamanda erişkin ve pediatrik hasta grupları için de uygulanabilir. Son yıllarda gelişen immün efektör hücre tedavileri, özellikle CAR-T hücre tedavileri de bu standartların kapsamına dahil edilmiştir.

Bu standartların önemli bir bölümünü kodlama ve etiketleme sistemleri oluşturmaktadır. Özellikle C7, CM7 ve D7 başlıkları altında hücrel tedavi ürünlerinin kodlanması ve etiketlenmesi ile ilgili ayrıntılı gereklilikler tanımlanmıştır. Bu süreçlerde genellikle ISBT 128 veya Eurocode gibi uluslararası standart kodlama sistemleri kullanılmaktadır.

ISBT 128, insan kaynaklı tıbbi ürünlerin tanımlanması, etiketlenmesi ve veri aktarımının standardize edilmesi amacıyla geliştirilmiş uluslararası bir sistemdir. Kan ürünleri, hücreler, dokular ve hatta organlar dahil olmak üzere birçok biyolojik ürün için kullanılmaktadır.

ISBT 128 standardı, farklı sağlık sistemleri ve ülkeler arasında veri transferinin doğru ve hatasız yapılmasını sağlar. Bu sistem sayesinde ürün bilgileri bir bilgisayar sisteminden diğerine aktarılırken herhangi bir belirsizlik veya hata oluşması önlenmiş olur. Böylece hasta güvenliği önemli ölçüde artırılır.

Peki neden JACIE akreditasyonu önemlidir? Bunun birkaç önemli nedeni bulunmaktadır. Öncelikle JACIE akreditasyonu merkezlerde kalite yönetim sisteminin kurulmasını sağlar. Bu da süreçlerin standardize edilmesine ve hataların azaltılmasına katkıda bulunur.

İkinci olarak JACIE akreditasyonunun hasta sonuçları üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Gratwohl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalite yönetim sistemi uygulayan merkezlerde hematopoietik kök hücre nakli sonuçlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Bunun yanı sıra JACIE akreditasyonu uluslararası düzeyde ortak bir kalite dili oluşturur. Donör, hasta, hücrel tedavi ürünü ve çalışan güvenliğinin sağlanmasına katkıda bulunur. Ayrıca merkezler arasında iş birliğini kolaylaştırır.

Bazı ülkelerde ve sağlık sistemlerinde belirli tedavilerin uygulanabilmesi için JACIE akreditasyonu zorunlu hale getirilmiştir. Bazı sağlık sigortaları da hücrel tedavi hizmetlerinin yalnızca akredite merkezlerde verilmesini şart koşmaktadır.

JACIE akreditasyon süreci aynı zamanda sürekli iyileştirme kültürünü teşvik eder. Denetimler sayesinde merkezler kendi süreçlerini gözden geçirir ve kalite sistemlerini geliştirme fırsatı bulurlar.

Öncelikle JACIE standartlarının dikkatle okunması ve anlaşılması gerekir. Daha sonra bu standartları uygulayabilmek için gerekli altyapı ve kalite araçlarının oluşturulması gerekir. Bu süreçte ekip çalışması son derece önemlidir. Klinik ekip, laboratuvar çalışanları, kalite yöneticileri ve veri yöneticileri birlikte çalışmalıdır.

Gerektiğinde deneyimli merkezlerden veya JACIE danışmanlarından destek almak da süreci kolaylaştırabilir.

JACIE sisteminde denetçiler de önemli bir rol oynamaktadır. Bir kişinin JACIE denetçisi olabilmesi için belirli kriterleri karşılaması gerekir. Öncelikle denetçiler için düzenlenen eğitim programlarının tamamlanması gerekir. Ardından standartlara dayalı bir sınavın başarıyla geçilmesi gerekmektedir. Ayrıca JACIE tarafından düzenlenen periyodik eğitim modüllerine katılım zorunludur.

Denetçi olmak isteyen kişinin hücrel tedavi alanında yeterli bilimsel ve klinik deneyime sahip olması gerekir. Ayrıca EBMT, ISCT veya benzeri uluslararası bilimsel kuruluşlara üyelik tavsiye edilmektedir. Aktif bir denetçi olabilmek için ise her yıl belirli sayıda denetim faaliyetinde görev almak gerekmektedir.

JACIE akreditasyon süreci yalnızca bir belge almak anlamına gelmez. Aslında bu süreç bir kalite yolculuğudur. Merkezlerin organizasyon yapısını güçlendirir, ekip çalışmasını teşvik eder ve hasta güvenliğini artırır. Günümüzde hücrel tedavi alanı hızla gelişmektedir. Özellikle CAR-T hücre tedavileri ve diğer immün efektör hücre tedavileri kalite sistemlerinin daha da önem kazanmasına neden olmuştur. Bu tedaviler son derece karmaşık üretim ve uygulama süreçleri içerdiği için güçlü kalite sistemleri olmadan güvenli şekilde uygulanmaları mümkün değildir.

Sonuç olarak hücrel tedaviler hızla gelişen ve büyük potansiyel taşıyan bir alandır. Ancak bu gelişmenin güvenli şekilde sürdürülebilmesi için güçlü kalite sistemlerine ihtiyaç vardır. FACT-JACIE standartları bu alanda uluslararası kabul görmüş en önemli kalite çerçevelerinden biridir. Aslında \*\*FACT-JACIE akreditasyonu yalnızca bir sertifika değildir. Bu süreç merkezlerin organizasyon yapısını güçlendiren, ekip çalışmasını teşvik eden ve hasta güvenliğini artıran bir kalite yolculuğudur.

Bu standartların uygulanması hem hasta güvenliğini artıracak hem de hücrel tedavi merkezleri arasında güçlü bir iş birliği ağı oluşturacaktır.

#### Kaynaklar

1. Braithwaite, J., & Clay-Williams, R. (2017). Resilient health care: Achieving safety in complex systems. Retrieved from <http://resilienthealthcare.net>
2. European Parliament and Council. (2004). Directive 2004/23/EC on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union.
3. European Commission. (2006). Commission Directive 2006/17/EC implementing Directive 2004/23/EC as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Official Journal of the European Union.
4. European Commission. (2006). Commission Directive 2006/86/EC implementing Directive 2004/23/EC as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union.
5. Fehily, D., Brubaker, S. A., Kearney, J. N., & Wolfenbarger, L. (2012). Cellular therapies and regenerative medicine: Regulatory and safety considerations. Blackwell Publishing.
6. Gratwohl, A., Brand, R., Niederwieser, D., Baldomero, H., Chabannon, C., Cornelissen, J., et al. (2011). Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 1980-1987.
7. Kohn, L. T., Corrigan, J. M., & Donaldson, M. S. (2000). *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy Press.
8. FACT-JACIE. (2024). *International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration* (9th ed.) FACT-JACIE.

## 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.

**Çözüm önerisi:** Elektronik hasta kayıt sistemlerinin düzenli denetimi, protokol ve SOP'lerin güncel tutulması, personelin düzenli eğitim ve denetimlerle desteklenmesi.

### Aferez (Hücre Toplama) Ünitesinde Sık Karşılaşılan Sapmalar

Aferez üniteleri donör veya hastadan hücre üretilen ürünlerin toplandığı kritik bir aşamayı temsil eder. Bu alanda en sık karşılaşılan sorunlardan biri donör uygunluk değerlendirmelerinin eksik veya yetersiz belgelenmesidir. Donör güvenliği açısından tüm tıbbi değerlendirmelerin ve enfeksiyon taramalarının eksiksiz kaydedilmiş olması gerekmektedir.

Bir diğer sık karşılaşılan sapma cihaz bakım ve kalibrasyon kayıtlarının yetersiz olmasıdır. Aferez cihazlarının düzenli bakım ve kalibrasyon programlarının belgelenmiş olması denetimler sırasında özellikle incelenmektedir.

Ayrıca ürün kimlik doğrulama ve etiketleme süreçlerinde küçük hatalar veya tutarsızlıklar da zaman zaman tespit edilebilmektedir. Bu tür hatalar izlenebilirlik sisteminin zayıflamasına yol açabileceği için dikkatle değerlendirilir.

### Çözüm Önerileri

Aferez ünitelerinde standart çalışma prosedürlerinin düzenli olarak gözden geçirilmesi ve personelin bu prosedürlere yönelik eğitimlerinin güncel tutulması önemlidir. Ayrıca cihaz bakım ve kalibrasyonlarının planlı bir program çerçevesinde yürütülmesi kalite sisteminin sürdürülebilirliği açısından gereklidir.

### Hücre İşleme Laboratuvarında Sık Karşılaşılan Sapmalar

Hücre işleme laboratuvarları hücre üretilen ürünlerin işlenmesi, hazırlanması, kriyoprezervasyonu ve saklanması gibi kritik işlemleri gerçekleştiren birimlerdir. Bu nedenle kalite sistemlerinin en yoğun uygulandığı alanlardan biridir.

Denetimlerde en sık karşılaşılan sapmalardan biri proses validasyonlarının eksik veya yetersiz olmasıdır. Özellikle yeni ekipman veya yöntemlerin kullanıma alınmasından önce gerekli validasyon çalışmalarının yapılmış olması beklenmektedir.

Bir diğer önemli konu çevresel izleme programlarının düzenli uygulanmamasıdır. Temiz oda ortamlarında gerçekleştirilen işlemler için partikül ve mikrobiyolojik izleme programlarının kayıt altına alınması gerekmektedir.

Ayrıca bazı merkezlerde sapma yönetimi sisteminin yeterince etkin kullanıldığı görülmektedir. Küçük prosedür dışı durumlar bazen resmi olarak kayıt altına alınmadan çözülebilmektedir. Ancak kalite yönetim sisteminin temel amacı bu tür durumların analiz edilerek tekrarının önlenmesidir.

### Çözüm Önerileri

Laboratuvar kalite sisteminin güçlendirilmesi için validasyon programlarının düzenli olarak gözden geçirilmesi, çevresel izleme programlarının standartlaştırılması ve sapma yönetimi sisteminin etkin şekilde uygulanması gerekmektedir. Ayrıca tüm süreçlerin izlenebilirliğini sağlayan güçlü bir belgelendirme sistemi kalite yönetiminin temel unsurlarından biridir.

### Denetçinin En Sık Gördüğü 10 Kritik Bulgu

#### 1. Eksik veya güncel olmayan SOP'lar

Standart çalışma prosedürlerinin güncellenmemesi veya pratikte kullanılan yöntemlerle uyumsuz olması.

#### 2. Eğitim kayıtlarının yetersizliği

Personelin gerekli eğitimleri aldığı belirtilmesine rağmen eğitim kayıtlarının eksik veya düzensiz olması.

#### 3. Validasyon eksiklikleri

Yeni ekipman veya yöntemlerin validasyon çalışmalarının yapılmamış veya yeterince belgelenmemiş olması.

#### 4. İzlenebilirlik zincirinde kopukluk

Donörden hastaya kadar olan süreçte ürün kimliği ve izlenebilirlik bilgilerinin eksik veya tutarsız olması.

#### 5. Sapma yönetiminin zayıf olması

Prosedür dışı durumların kayıt altına alınmaması veya kök neden analizinin yapılmaması.

### 6. Cihaz bakım ve kalibrasyon kayıtlarının eksikliği

Laboratuvar ve aferez cihazlarının bakım ve kalibrasyon programlarının yeterince belgelenmemesi.

### 7. Çevresel izleme kayıtlarının düzensizliği

Temiz oda veya laboratuvar ortamında partikül ve mikrobiyolojik izleme programlarının eksik uygulanması.

### 8. Hasta veya donör değerlendirme kayıtlarının eksikliği

Klinik değerlendirme süreçlerinin yeterince belgelenmemesi veya multidisipliner kararların dosyada bulunmaması.

### 9. Etiketleme ve kimlik doğrulama hataları

Ürün etiketleme veya hasta/donör kimlik doğrulama süreçlerinde küçük ama kritik hatalar.

### 10. Kalite kültürünün yeterince yerleşmemesi

Kalite sisteminin yalnızca belgelendirme düzeyinde kalması ve günlük uygulamalara yeterince yansımaması.

### "Bu hataları nasıl önleriz?"

- Güçlü kalite yöneticisi
- Düzenli iç denetim
- Eğitim
- İzlenebilirlik sistemi
- Kök neden analizi

### Sonuç

Denetçi perspektifinden bakıldığında kalite sistemlerinin etkinliği yalnızca yazılı prosedürlerin varlığı ile değil, bu prosedürlerin günlük uygulamalara ne ölçüde yansıdığı ile değerlendirilmektedir. Güçlü bir kalite kültürüne sahip merkezlerde sapmalar yalnızca tespit edilmekle kalmaz, aynı zamanda sistematik olarak analiz edilerek sürekli iyileştirme sürecinin bir parçası haline getirilir.

Bu yaklaşım hücre tedavisi süreçlerinde hem hasta güvenliğinin artırılmasına hem de merkezler arasında sürdürülebilir bir kalite standardının oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır.

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 geriatrik 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.

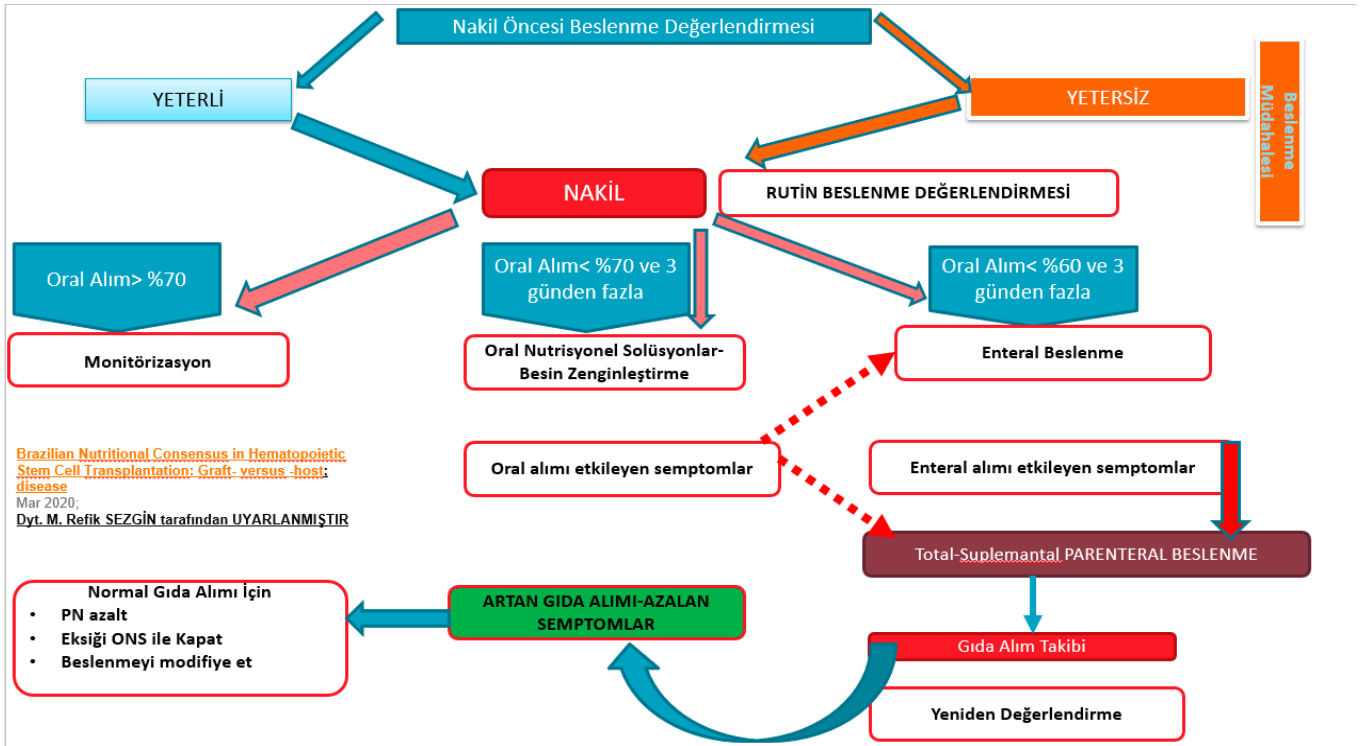
1. İatrojenik Nedenler: Bunlar tamamen tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkabilen, kişilerin tanı dönemi geçen süreçleri, kaygı ve endişeleri, yanlış bilgi ile karşılaşmaları veya hastane yatış süreçlerinde gıda tüketiminin etkilenmesi (hastane yemeğini tüketmemek-kültürel farklılıklar vb) gibi olabilir.
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-

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



rinde değişen dinamiklere göre yol gösterici olabilmelidir. Bu yöntemler tutarlı bir şekilde uygulandığında kişiselleştirilmiş bir beslenme yaklaşımı sunma şansı yakalanabilir.

Nakil süreci hastalarında bir diğer önemli sorunsal da beslenme için hangi yöntemin/ yolağın kullanılacağıdır. Unutulmamalıdır ki her zaman en doğalı, kullanılabilirdiği sürece, gastrointestinal sistemi aktif tutabilmektir. Ancak bu durumda da özellikle GIS GVHD gelişimi halinde klinisyenlerin süreçte yaklaşımları karmaşalı hale gelebilmektedir.

2020 yılında Brezilyada düzenlenen, GVHD gelişen homeopatik kök hücre nakli hastaları için düzenlenen beslenme konsensusu ile ilgili aşağıdaki algoritma uyarlanmıştır.

Bu süreçte beslenme yaklaşımlarında şunlar uygulanabilir.

1. Beslenme Modifikasyonları: Hastanın tüketebildiği gıdaların çeşitlendirilmesi ve zenginleştirilmesi ve özellikle en çok karşılaşılan GIS yan etkilerine göre yol alınması şeklindedir. Bu dönemde klinik diyetisyenin hastalıklar ve tedavi süreçlerine hakim, aynı zamanda üretim süreçlerini yönetebilecek ve yönlendirebilecek düzeyde olması gerekir.

Ayrıca destekleyici beslenme yaklaşımları da sıklıkla uygulanabilir.

- ✓ **Prebiyotik desteği:** Mevcut mikrobiyotanın normalleşme sürecinde ve/veya semptomların yönetiminde gerek normal gıdalar ile gerekse ticari-beşeri formlar ile olumlu sonuçlar elde edilebilir.
- ✓ **Laktöz sınırlandırma:** GIS mikrobiyotasındaki rolü nedeni ile laktöz sınırlandırmak anlamlı faydalar sağlayabilir. Bunlardan birisi beslenme bozukluğu ve tedaviler ile ortaya çıkabilecek sekonder malabsorpsiyonların motiliteyi etkilemesi iken diğeri Enterococcus için laktöz varlığı gerekliliğidir.
- **Mikrobiyota Destekleyici Yaklaşımlar:** Antibiyotikler, probiyotikler, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) net bir fikir birliğine varılmamış yaklaşımlardır.

2. Enteral Beslenme: Hastaların beslenme tamamlanmasını sağlanması hem GIS kullanım faydası hem de olağan fizyolojik sürece yakınlığı nedeni ile kıymetlidir.
3. Parenteral Beslenme: Halen açık söz konusu olan hastanın Suplemental Parenteral veya tam katı gıda alımı olmayan ya da GIS kullanılmayan hastanın Total Parenteral Beslenmesi şeklindedir.

Ancak Parenteral Beslenme (PN) süreçlerinde gerek anormal transamilaz ve bilirubin varlığı gibi hepatobilier komplikasyonlar, gerek değişen glikoz ve lipit profilleri gerekse artan volüm yükü gibi risklerin varlığı standart bir bakış açısından ziyade bireyselleştirilmiş yaklaşım gerektirmektedir.

Tüm verilerin eşliğinde özetlediğimizde:

- Tüm hastaların beslenme riski içinde olması nedeni ile sabit, takip edilebilir, validite testler ile güçlendirilmiş bir plan yapılmalı ve bu değerlendirmeler rutin olarak değerlendirilmelidir
- PS- laboratuvar testleri -ağırlık ölçümleri vb. korelasyonu gözlemlenmeli.
- Olası sorunlar tespit edilmeli ve çözüm odakları sağlanmalı,
- Hastalar, oral alımlar için teşvik edilmelidir.

## 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-

nü bulunmuştur. Net olan, uyumsuz akraba dışı donör (mMUD) nakillerde geleneksel GVHD profilaksisi ile hastaların ağır aGVHD riski altında olduğu ve bu grupta PTCy veya abatacept kombinasyonları ile yapılan profilaksinin oldukça başarılı sonuçlar verdiği. Çalışmalarda haploidentik (haplo) HCT için PTCy/TAC/MMF'nin düşük GVHD ve NRM insidansı sağladığı gösterilmiş ve birçok merkezde standart yaklaşım haline gelmiştir. Ancak sonuç olarak, geleneksel profilaksi anlamında, bir CNI'nin diğerine göre önemli bir avantajı ortaya çıkmamaktadır; MMF halen haploidentik nakillerde CNI ve PTCy ile kombine şekilde, MRD/MUD nakillerde de MTX'e alternatif olarak seçilebilmektedir.

Son birkaç yıldır, aGVHD profilaksisi için umut vadeden birkaç ajan ve uygulama ortaya çıkmıştır:

**PTCy:** Faz 3 iki çalışmada (BMT CTN 170332 ile HOVON); RIC rejimi uygulanan tam uyumlu MRD/MUD nakillerde TAC/MMF veya CSA'ya ek olarak PTCy kullanılması, TAC/MTX ve CSA/MMF'ye oranla daha yüksek 1 yıllık GVHD/nüks veya ilerlemesiz sağ kalım (GRFS) sağlamıştır: 3-4 derece aGVHD oranı PTCy eklenmeyen gruplarda %14-16 iken, PTCy eklenen gruplarda %6 civarında bildirilmiştir.

**Vedolizumab;** gastrointestinal sistemde rolü olan ve lenfositlerde ifade edilen  $\alpha 4\beta 7$  integrine karşı bir humanize monoklonal antikordur.  $\alpha 4\beta 7$  integrinin, allo-HCT sonrası bağırsak aGVHD'si gelişen hastalarda naiv ve hafıza T hücrelerinin yüzeyinde arttığı bulunmuştur. Vedolizumabın, T hücrelerinin bağırsak lenfoid dokusuna yerleşmesini bozarak, bağırsak aGVHD gelişimini önleyebileceği yönünde çalışmalar başlamıştır. 2023'te yapılan bir faz 3 randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada, MTX veya MMF ile birlikte bir CNI'ye vedolizumab eklenmesinin, allo-HCT sonrası hem daha düşük alt GIS aGVHD oranı, hem de +180. güne kadar daha yüksek alt GIS aGVHD'siz sağ kalım oranı sağladığı bildirilmiştir.

**Sirolimus;** efektör T-lenfositleri inhibe eden bir mTOR inhibitörüdür ve in vitro çalışmalarda Treg'leri koruduğu görülmüştür. Bu ajan ile ilgili olarak, 2019'da yayınlanan bir faz 3 çalışmada, sirolimusun CSA ve MMF'ye eklenmesinin, RIC 7/8 veya 8/8 MUD allo-HCT'de daha düşük 2-4. derece

aGVHD insidansı, daha düşük NRM ve daha yüksek OS ile sonuçlandığı, diğer taraftan 3-4. derece aGVHD ve nüks açısından herhangi bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Ayrıca, sirolimus bazlı rejimler alan hastalarda transplantasyonla ilişkili mikroanjiyopati ve venöz oklüzyon hastalığı (VOD) insidansında artış gözlemlendiği de bildirilmiştir.

**Alemtuzumab;** CD52 hedefli humanize bir IgG monoklonal antikordur. Literatürde, Alemtuzumabın fludarabin bazlı protokollerde kullanıldığında hem akraba hem de akraba dışı transplantasyonda düşük GVHD insidansı sağladığı bildirilmiştir.

**Abatecept:** T hücre üzerine CD28:CD80/86 ko-stimülasyon blokajı yapan bir ajan olup, ABD'de myeloablative rejimlerde GVHD önlenmesi için kullanımı özel olarak onaylanan ilk ajandır. Randomize bir faz 2 çalışmada 8/8 MUD nakillerde CNI/MTX'a abatecept eklenmesi ile 100. günde 3-4. derece aGVHD'de sayısal bir azalmaya (%6,8'e karşı %14,8) neden olduğu bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada da, 7/8 MUD nakillerde aynı şekilde eklenen abatecept ile 100. günde 3-4. derece aGVHD %2,3 bildirilmiş olup, bu oran CIBMTR kohortunda görülen %30,2'lik oranla karşılaştırıldığında oldukça önemli bir sonuçtur.

**PTCy kombinasyonu:** Myeloablative rejimlere PTCy eklenmesi şeklinde Minnesota Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, 7/8 veya 8/8 MUD allo-HCT'de PTCy/TAC/MMF kullanımı sonrası, olumlu sonuçlar bildirilmiştir: +100'de 3. derece aGVHD kümülatif insidansı, 1 yıllık tedavi gerektiren cGVHD, 2 yıllık nüks, genel sağ kalım ve GRFS sırasıyla %4, %4, %25, %80 ve %57 şeklindedir.

**JAK inhibitörleri:** GVHD profilaksisinde JAK inhibitörleri ile ilgili çok sayıda devam eden çalışma mevcut olup, miyelofibrozlili 20 hastada, PTCy ve ruxolitinib, düşük GVHD ve nüks oranına yol açmış, ancak yüksek miyelosüpresyon oranına da neden olmuştur ve bu da ruxolitinib dozunda değişikliklere yol açmıştır. Ruxolitinib kullanımıyla ilişkili olduğu bilinen sitopeniler göz önüne alındığında, GVHD önlenmesi olarak kullanıldığında ideal dozun belirlenmesi önemlidir.

Seçici bir JAK1 inhibitörü olan itacitinib, haplo-HCT'de PTCy/TAC/MMF ile birleştirilmiştir. Hastalarda 3-4. derece aGVHD görülmemiş, 6 aylık nüks oranı, genel sağ kalım ve greftsiz sağ kalım oranları sırasıyla

%5,5, %90 ve %83 olarak bulunmuştur. JAK2 ile CNI kombinasyonları da denemektedir. Miyelofibrozlisi için RIC uyumlu HCT'de peritransplant ruxolitinib ile TAC/sirolimus'un kullanıldığı bir pilot çalışmada, +100'de 3-4. derece aGVHD ve 1 yıllık cGVHD sırasıyla %11 ve %42 olarak bulunmuştur.

**Hassas mühendislik ürünü hücre terapisi:** Orca-T (HLA uyumlu donörler) ve Orca-Q (haploidentik donörler), yüksek verimli hücre ayırma teknolojisiyle üretilen, araştırma aşamasındaki hassas mühendislik ürünü hücre terapileridir. 138 hastada tek ajanlı TAC (n = 127) veya sirolimus (n = 7) ile birlikte Orca-T alan MA HCT'de, +180. günde 3-4. derece aGVHD ve 1 yıllık orta-şiddetli cGVHD sırasıyla %4 ve %5, 1 yıllık genel sağ kalım ve GRFS sırasıyla %90 ve %71 olarak bildirilmiştir. Tek ajanlı TAC ile birlikte MA haploidentik HCT uygulanan 21 hastadan, 1 hastada 3. derece aGVHD gelişmiş ve hiçbirinde orta-şiddetli cGVHD gelişmemiştir, bu da 1 yıllık GRFS'nin %71 olmasına yol açmıştır.

**$\alpha 1$ -Antitripsin (AAT):** Serin proteaz inhibitörü olan AAT, ağır aGVHD'de %65'lik genel yanıt oranı ve %35'lik tam remisyona oranı ile tolere edilebilir bir güvenlik profili göstermiştir. MA uyumlu transplantasyonlarda GVHD önlenmesi için AAT'yi araştıran bir faz 3 çalışması devam etmektedir (NCT03805789) ve sonuçlar beklenmektedir.

2023'te yapılan bir çalışmada, hematopoetik kök hücre naklinden sonra nüks eden hastalara, aGVHD'yi önlemek amacıyla DLI sonrası siklofosamid uygulanmış (PDCy), bu uygulamanın, tedavi yanıt oranlarını korurken, DLI sonrası şiddetli aGVHD'ye karşı etkili bir şekilde koruma sağladığı bildirilmiştir.

Barsak mikrobiyaya modülasyonunun ve probiyotiklerin Tregler üzerinden özellikle GIS GVHD'yi önlemedeki etkisini araştırmaya yönelik çalışmalar da yürümekte olup, 2025'te yayınlanmış bir makalede, kommensal bakterilerdeki T6SS isimli bir Bacteroides fragilis tip VI salgı sisteminin, safra asidi metabolizmasını düzenleyerek, aGVHD önlemede etkili olabileceği bildirilmiştir.

Kök hücre uygulamasının zamanlamasına yönelik bir 2025 yayınında da, kök hücre infüzyonunun günün erken saatlerinde

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 antikoru 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).

Intravenöz immünoglobulin (IVIG), farklı donörlerden toplanan insan plazmasından üretilen konsantre immünoglobulinden, esas olarak IgG'den oluşan fraksiyone bir kan ürünüdür. IVIG, 1952'den beri birincil immün yetmezliğin tedavisinde güvenli bir şekilde kullanımın yanında nörolojik ve otoimmün durumlar gibi diğer endikasyonlara da kullanılmaktadır. Ancak allojeneik HKHN sonrası IVIG kullanımı tartışmalı olmaya devam etmektedir. Yüksek doz IVIG ile rutin profilaksi, 1980'lerde allojenik HKHN sonrası enfeksiyon komplikasyonlarına karşı korunmada temel bir unsur olarak kabul edildi (2). Ancak 2000'li yıllardan sonra yapılan çalışmalarda pediatrik hastalarda nakil sonrası rutin IVIG kullanımı tartışmalıdır.

Çoğu nakil merkezinde, serum Ig seviyelerini rutin olarak izlemi yapılmaktadır, ancak ikincil hipogammaglobulineminin yönetimi, Ig replasmanı açısından genellikle tek tip bir uygulamadan yoksundur. Bazı uzmanlar, IgG seviyeleri < 400 mg/dL olan HKHN hastalarında enfeksiyonları önlemek için IVIG uygulanmasını önermiştir (2).

Ido ve ark. Tarafından, IVIG'nin terapötik etkisini araştıran çalışmada, nakilden sonra haftalık 400 mg/kg IVIG alan hasta grubunda sepsis oranı daha düşüktü ( $P < 0,001$ ) (4).

Transplantasyondan sonra haftada 100, 250 ve 500 mg/kg dozlarında IVIG uygulanan bir çalışmada, akut GvHH, haftada 100, 250 ve 500 mg/kg verilen hastaların sırasıyla %39, %42 ve %35'inde görüldü ( $P = 0,344$ ). Uyumsuz donörlü allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda, daha yüksek IVIG dozları daha az akut GvHH ile ilişkilendirildi ( $P = 0,07$ ). Verilen üç IVIG dozunun tümünde benzer kronik GvHH ve enfeksiyon gözlemlendi ve IVIG dozları sağkalım ve enfeksiyon alt tipleriyle ilişkili değildi. Bu çalışmada, kök hücre naklinden sonra haftalık 400 mg/kg IVIG kullanan hastalarda sepsis gelişimi incelenmiş ve IVIG alan hastalarda sepsis oranının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, sepsisteki bu azalma sağkalımla ilişkili bulunmamıştır (3).

Cordonnier ve ark. çalışmasında, transplantasyondan sonraki 1. haftadan itibaren, hastalara transplantasyondan sonraki 100. güne kadar haftada 50, 250 ve 500 mg/kg IVIG ve plasebo dozları verilmiştir. Enfeksiyon insidansı IVIG grubunda %92, plasebo grubunda ise %90 olmuştur. Nakil sonrası GvHH'ı ve her iki grupta da hayatta

kalma oranı benzer olup IVIG dozunun etkisi olmadığı bulunmuş. Yüksek doz IVIG verilen hastalarda Venookluziv Hastalık (VOH) insidansı arttığı saptanmış ( $P = 0,01$ ). Uygulanan doz ile şiddetli venöz tıkanıklık hastalığı riski arasında bir ilişki olduğunu düşündürmekte; bu ilişki ya yüksek doz Ig'lerin kullanımıyla erken dönemde hiper-viskozite indüklenmesi (ki bu da küçük hepatik venüllerdeki dolaşımı etkiler) yoluyla ya da Ig uygulamasıyla tetiklenen dolaşımdaki sitokinlerin (özellikle tümör nekroz faktörü) etkileri yoluyla olabilir. Bu çalışmada, IVIG alan hastalarda sepsis oranının daha düşük olduğu gözlemlenmiş. Trombosit engraftmanı, IVIG alan hasta grubunda etkilenmezken, nötrofil engraftmanının uzadığı gözlemlenmiş. Allojenik kök hücre naklinde enfeksiyon sıklığı, Ig seviyesindeki azalma nedeniyle artabilir sonucuna ulaşılmıştır (5).

Howell JE ve ark. çalışmasında, profilaktik 200 mg/kg/hafta IVIG alan hastalarda (serum immünoglobulin seviyeleri <400 mg olan ve serum seviyeleri incelenmeyen hastalar) parainfluenza hariç benzer enfeksiyon oranları görüldü ( $P = 0,003$ ). Bu çalışmada, ciddi enfeksiyon sonucu gelişen sepsis incelenmiş ve IVIG alan hasta grubunda daha az oranda saptanmıştır. Bu çalışmada, profilaktik 400 mg/kg/hafta IVIG dozunun allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda sepsiste azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Sepsisin en yaygın nedeni pnömoni olduğu saptanmıştır (6).

Frangoul ve ark. pediatrik hastalarda hipogammaglobulineminin insidansını ve risk faktörlerini analiz etmiş ve hipogammaglobulineminin (IgG <500 mg/dL) hastaların %77'sinde gözlemlendiğini, düşük transplantasyon öncesi IgG, daha genç yaş, primer hastalık olarak malign hastalık, akut GvHH ve akraba olmayan donörlerden HKHN'nin risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (7).

Foster ve ark tarafından pediatrik hastalar için konsensüs kılavuzu yayınlanmıştır. Kılavuzda, HKHN alıcılarına transplantasyon sonrası ilk 100 gün içinde bakteriyel enfeksiyon profilaksisi için IVIG'nin rutin olarak uygulanmaması gerektiği belirtilmektedir. Komite, IgG düzeyleri <400 mg/dl olan hastalarda IVIG profilaksisinin düşünülebi- leceği ve serum IgG konsantrasyonlarının >400 mg/dl düzeyinde tutulması gerektiği konusunda mutabık kalmıştır. Hastaların IgG düzeylerinin 0. günde ve +90. güne

kadar her 2 haftada bir kontrol edileceği belirtilmiştir (8).

Transplantasyondan sonraki 100 gün içinde CMV'nin yeniden aktifleşmesi, transplantasyonla ilgili ölüm oranının artmasıyla birlikte görülmektedir. Antiviral ilaçlarla önleyici tedavi ve CMV negatif veya lökositten arındırılmış kan ürünlerinin kullanımı transplantasyondan sonra CMV enfeksiyonunun görülme sıklığını büyük ölçüde azaltmıştır. 2000 yılından önceki çalışmalar, önleyici IVIG uygulamasının CMV enfeksiyon oranını ve CMV enfeksiyonu olmayan interstisyel pnömoninin mortalitesini azalttığını göstermiştir (70). Gansiklovir ile birlikte kullanılan IVIG, transplantasyondan sonra CMV pnömonisi olan hastaların prognozunu önemli ölçüde değiştirmiştir. Bununla birlikte, Schmidt ve ark. transplantasyonundan sonra CMV hastalığı riski yüksek olan hastalara profilaktik IVIG vermiş ve profilaktik IVIG verilmeyen bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CMV enfeksiyon oranında veya GvHH'nin kümülatif görülme sıklığında anlamlı bir fark göstermemiştir (70). IVIG'nin antiviral ilaç alabilen nakil hastalarında CMV reaktivasyonu için belirgin bir avantaj sağlamadığını gösterdi (9).

IVIG'nin immünomodülatör etkisine dayanarak, allojenik HKHN uygulanan hastalar ile yapılan randomize kontrollü çalışmada; transplantasyondan 7 gün öncesinden 90 gün sonrasına kadar haftalık 0,5 g/kg IVIG uygulaması ile 90 günden 360 güne kadar aylık 0,5 g/kg IVIG uygulaması karşılaştırılmış. Çok değişkenli analiz, IVIG alanlarla karşılaştırıldığında, kontrol grubunun grade 2 akut GvHH riskinde artış gösterdiği saptanmıştır (RR 1,63,  $p < 0,0056$ ) (9).

Hematopoetik kök hücre naklinde IVIG uygulaması hala tartışmalıdır. Alman Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Derneği kılavuzları, allojenik HKHN uygulanan hastalarda enfeksiyonları azaltmak için düşük serum IgG seviyelerine ve hipogammaglobulinemi ile ilişkili tekrarlayan enfeksiyonlara sahip hastalarda IgG replasmanının yapılması gerektiğini önermektedir (B-II seviyesi) (10).

Amerikan Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (ASBMT) ve Kanada Kan ve Kemik İliği Nakli Grubu açıklamaları rutin profilaksiyi desteklememekte ve umbilikal kordon kanı nakli (CBT) alan hastaları, B-hücre eksikliği ile ilişkili kalıtsal veya edinilmiş bozukluklar

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 otolog 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 kargaşayı 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.

### Merkez Ekibi ve Sorumlulukları:

- **Program/Nakil Direktörü:** Sürecin lideri, vizyon sahibi, yönetimle iletişim, kaynak sağlama
- **Ünite Direktörleri:** Kendi ünitelerinde standartların uygulanması, personel yönetimi
- **Kalite Yöneticisi:** Kalite sisteminin kurulması, dokümantasyon, iç denetimler
- **Nakil Hekimleri:** Klinik uygulamaların standardizasyonu, hasta takibi
- **Aferez ve İşleme Teknisyenleri:** Toplama, işleme, saklama prosedürleri, validasyonlar
- **Veri Yöneticisi:** Klinik sonuçların toplanması, analizi, EBMT veri gönderimi
- **Servis Sorumlu Hemşiresi ve Hemşireler:** Hemşirelik bakımının standardizasyonu
- **KİT Koordinatörü:** Donör süreçlerinin yönetimi
- **Hastane Yönetimi:** Kurumsal destek, kaynak sağlama

### Süreç Dört Ana Aşamadan Oluşur: Denetim Öncesi, Denetim, Denetim Sonrası ve Sertifikasyon Sonrası.

**Denetim Öncesi:** Bu aşama, sürecin en kritik ve uzun soluklu aşamasıdır. Organizasyon şeması oluşturulmalı, gerçekçi bir zaman çizelgesi hazırlanmalı, ekip standartlar konusunda eğitilmeli, dokümanlar gözden geçirilmeli, cihaz validasyonları yapılmalı ve iç denetimlerle hazırlık seviyesi ölçülmelidir.

**Başvuru Süreci:** Başvuru formu ve kontrol listesi İngilizce olarak eksiksiz doldurulmalı ve Standart Anlaşma'nın imzalanmasını takiben 90 gün içinde ön denetim belgeleri FACT-JACIE ofisine sunulmalıdır. Formlar incelenir, eksiklik varsa iletişime geçilir. Başvuru sahibi 6 aydan fazla yanıt vermezse başvuru reddedilir.

**Denetim Günü:** Genellikle iki gün süren bu süreçte; açılış toplantısı, ünitelerin fiziksel ziyareti, doküman incelemesi, prosedür gözlemi ve kilit personel ile görüşmeler yapılır. Denetim ekibi; baş denetçi liderliğinde, klinik, aferez, işleme ve kalite yönetimi alanlarında uzman denetçilerden oluşur. Unutulmamalıdır ki bu bir performans değerlendirmesi değil, standartlara uyumun birlikte değerlendirildiği bir süreçtir.

### Denetim Ekibinin Yapısı

- **Baş Denetçi:** Klinisyen, deneyimli denetçi, ekip liderliği, merkez ile JACIE ofisi arasında irtibat
- **Klinik Denetçi:** Nakil hekimi, klinik uygulamaların değerlendirilmesi
- **Aferez Denetçisi:** Aferez uzmanı, toplama prosedürleri, donör yönetimi
- **İşleme Denetçisi:** Laboratuvar uzmanı, işleme, saklama, validasyonlar
- **Kalite Denetçisi:** Kalite yönetim sistemi, dokümantasyon, iç denetimler
- **Ulusal Temsilci:** Yerel düzenlemelerle entegrasyon

**Denetim Sonrası:** Denetim raporu 4-6 hafta içinde hazırlanır, bulgular analiz edilir, düzeltici faaliyetler planlanır (3-6 ay içinde) ve Akreditasyon Komitesi nihai kararı verir.

**Sertifikasyon Sonrası:** Sertifika süresi 4 yıldır. Yıllık ara denetimler yapılır, değişiklik bildirimleri yapılır. Yeniden akreditasyon başvurusu, sertifika bitiminden 1 yıl önce başlatılmalıdır.

### Karşılaşılan Güçlükler ve Çözüm Stratejileri

Deneyimlerimiz, FACT-JACIE sürecinde karşılaşılan güçlüklerin belirli başlıklar altında toplanabileceğini göstermektedir. Ancak her güçlüğün çözümleri vardır.

#### 1. Yönetim Desteği ve Sorumluluk Dağılımı

**Güçlük:** Yönetimin FACT-JACIE'yi maliyet artırıcı bir unsur olarak görmesi, sorumluluk dağılımının net olmaması.

**Çözüm:** Akreditasyonun somut faydalarını (hata azalması, hasta güvenliği, kurumsal itibar) verilerle ortaya koyun. Resmi görevlendirme yazıları ile yetki ve sorumlulukları netleştirin. Yönetimi düzenli bilgilendirin.

#### 2. Kalite Bilinci ve Değişim Yönetimi

**Güçlük:** Değişime direnç, personelin kalite sistemini ek evrak yükü olarak görmesi.

**Çözüm:** Program Direktörü kalite kültürünün sahibi olmalı, değişimin "neden" gerekli olduğu (hasta güvenliği, mesleki gurur) vurgulanmalıdır. Sadece "ne yapılacağını" değil, "neden yapıldığını" anlatan eğitimler düzenleyin. Şartları sağlayan kişilerin denetçi eğitimi almasını teşvik edin.

### 3. Zaman ve İnsan Kaynağı Yönetimi

**Güçlük:** Kalite görevlerinin tek kişi üzerinde birikmesi, tükenmişlik riski, sürekli ertelemeler.

**Çözüm:** Sürecin başında bir kalite yöneticisi tahsis edin. Kalite görevlerini çok sayıda personele dağıtın. Çalışma grupları oluşturun: Kalite Yönetim Grubu, SOP Gözden Geçirme Grubu, Denetim Grubu, Eğitim Grubu, Klinik İyileştirme Grupları. Hastanenin mevcut kalite sistemleriyle entegrasyonu sağlayın.

### 4. Kompleks Süreç ve Çok Paydaşlı Yapı

**Güçlük:** Nakil süreci birçok alanı ve personeli içerir, yönetimi zordur.

**Çözüm:** Denetime dahil olacak tüm alanları ve personeli önceden tanımlayın. Süreç haritaları oluşturun: hasta akışı, ürün akışı, malzeme akışı, bilgi akışı. Birimler arası iletişim protokolleri oluşturun.

### 5. Çevresel İzlem ve Teknik Altyapı

**Güçlük:** Takip edilmesi gereken parametrelerin fazlalığı (hava akışı, basınç, sıcaklık, partikül sayısı, mikrobiyal kontroller).

**Çözüm:** İş güvenliği uzmanları, çevre mühendisleri, teknik ekip ve ev idaresinden destek alın. Otomatik izlem sistemleri kullanın.

### 6. Yaşayan Dokümanlar

**Güçlük:** SOP'lerin güncelliğini yitirmesi, ezbere iş yapma, versiyon karmaşası.

**Çözüm:** SOP Gözden Geçirme Grubu oluşturun ve en az 2 yılda bir güncelleme yapın. Uzun metinler yerine iş akış şemaları, kontrol listeleri kullanın. Elektronik doküman yönetim sistemi ile versiyon kontrolü sağlayın.

### 7. Maliyet Algısı

**Güçlük:** Maliyetler somut, faydalar soyut ve uzun vadede ortaya çıkar. Yönetimi ikna etmek zordur.

**Çözüm:** Dünya Sağlık Örgütü'nün vurguladığı gibi, veri toplama, analiz ve kalite kontrol, nakil maliyetlerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Önleme ve değerlendirme maliyetleri artarken, iç ve dış başarısızlık maliyetleri azalır. Kalite sistemi olmadan önlenemez hataların maliyeti fark edilebilir.

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 Komplikeasyonlar

#### 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 bronşiyolitisi obliterans sendromudur (BOS). Diğer klinik fenotipler arasında restriktif solunum yetmezliği ile seyreden interstisyel akciğer hastalığı da bulunmaktadır (1).

Bronşiyolitisi 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 İliği 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**

Bronşiyolitisi 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 saniyedeki 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. Bronşiyolitisi obliterans sendromunun hastaların çoğunda geri dönüşümsüz akciğer hasarına yol açtığı düşünüldüğünde, tedavi süresi ve uzun dönem bronkodilatör kullanımının olası etkileri konusunda geniş çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (1-8).

### Flutikazon-Azitromisin- Montelukast

ERS/EBMT kılavuzu temelinde, BOS tedavisinde İST'ye ek olarak Flutikazon, Azitromisin ve/veya Montelukast (FAM) eklenmesi önerilmektedir. Flutikazon-Azitromisin-Montelukast tedavisinin optimum süresi ile ilgili kanıt dayalı veri bulunmamaktadır; 3-6 aylık tedavi süresince herhangi bir yarar sağlanmadıysa tedavinin sonlandırılabilirliği bildirilmektedir. Azitromisin sekonder malignite açısından yüksek risk taşıyan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır (1,9-13).

### Tirozin Kinaz İnhibitörleri / İmatinib

İmatinib, kronik akciğer GvHH'da konvansiyonel İST'ye eklenmesi önerilen ilaçlardandır. Eşlik eden diğer organ bulguları tedavi yönetiminde önem taşımaktadır. Örneğin; oküler GvHH olan kişilerde İmatinib uygun bir seçenek iken; miyalji, gastrointestinal semptomlar ve anoreksi varlığında uygun olmayabilir. İmatinib ile ilişkili ciddi yan etki, relaps veya solunum yolu enfeksiyonu bildirilmemiştir. Toplam yanıt oranları %18-55 arasında değişmektedir (1,14,15).

### BTK İnhibitörleri / İbrutinib

ERS/EBMT kılavuzunda, kronik akciğer GvHH/BOS tedavisinde İbrutinib kullanımını önerilmemektedir. Alternatif tedavi seçeneklerinin olmadığı seçilmiş hasta grubunda kullanılabilirliği bildirilmektedir (örneğin; altta yatan hastalığın kronik lenfositik lösemi olması durumunda veya sitopenik olan hastalarda). Sık enfeksiyon öyküsü olan, kanama, diyare, bulantı ve kas krampları gibi sorunları olan veya sitokrom P450-3A (CYP3A) inhibitörü kullanan hastalarda ilaç etkileşimi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda yanıt oranı %14-83 arasında değişmektedir. İbrutinib kullanan hastaların %83'ünde kortikosteroid doz azaltımı mümkün olabilmektedir. Kronik GvHH hastalarında enfeksiyon (%55-79), pnömoni (%37) ve diğer ciddi yan etkilerin (%58) daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Ölümcül yan etkilerin, özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyon ilişkili ölümlerin İbrutinib grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1,16-20).

### JAK İnhibitörleri / Ruksolitinib

ERS/EBMT kılavuzu, kronik akciğer GvHH/BOS tedavisinde Ruksolitinib'in konvansiyonel İST'ye eklenmesini önermektedir. Ruksolitinib, özellikle sık ve tekrarlayan enfeksiyon öyküsü veya sitopenisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ruksolitinib'in kronik GvHH'nın akciğer dışı tutulumlarının tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda FEV<sub>1</sub> değerinde yükselme ile birlikte toplam yanıt oranının %57-100 arasında değiştiği görülmüştür. Enfeksiyon ve yan etki oranları çalışmalara göre farklılık göstermekle birlikte (%14-46), relaps oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir (%0-15). Ruksolitinib'in temel çalışmasında toplam yanıt oranı %65 olarak bildirilmiştir. Ruksolitinib ile enfeksiyon insidansı %5-69 arasında değişirken, pnömoni %4-9 sıklıkta görülmektedir (21-25). Ruksolitinib'in kronik akciğer GvHH/BOS'da etkinliğinin ve güvenilirliğinin desteklenmesi için geniş BOS hasta gruplarında yapılmış, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

### ROCK İnhibitörleri / Belumosudil

ERS/EBMT kılavuzu, kronik akciğer GvHH/BOS tedavisinde Belumosudil'in konvansiyonel İST'ye eklenmesini önermektedir. Gözlemsel çalışmalarda BOS için toplam yanıt oranı %26-28 olarak bildirilmiştir. Yanıt sadece SFT temelli değil, semptomatik düzelme olarak da değerlendirilmiştir. Elli dokuz BOS hastası üzerinde yapılan bir posthoc analizde, %22 hastanın FEV<sub>1</sub> değerinde  $\geq$ %10 düzelme saptanmıştır. Solunum fonksiyon testi temelli toplam yanıt oranı %24 iken, semptomatik iyileşme %32 hastada sağlanmıştır. Hastaların %53'ü en az bir kez solunum yolu enfeksiyonu geçirmiştir. 2-yıllık toplam sağkalım %82 olarak bildirilmiştir (1,26-28).

### Ekstrakorporeal Fotoferez

ERS/EBMT kılavuzu, kronik akciğer GvHH/BOS tedavisinde ekstrakorporeal fotoferez tedavisinin uygulanmasını önermektedir. Tedavi için genellikle kateter gereksiniminin olması nedeniyle kateter ilişkili enfeksiyon riski dikkate alınmalıdır. Bronşiyolitiss obliterans hastalarında yapılan retrospektif gözlemsel çalışmalarda FEV<sub>1</sub> değerinde düzelme ve %100'e varan toplam yanıt

oranları bildirilmiştir, hastaların büyük çoğunluğunda kortikosteroid doz azaltımı mümkün olabilmektedir (1,29-32).

### Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, son dönem akciğer yetmezliği bulguları olan seçilmiş kronik akciğer GvHH/BOS hastaları için hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Komorbidite durumu ve primer hastalığa dair relaps riski tedavi yönetiminde önem taşımaktadır. Yapılan retrospektif çalışmalarda ve olgu serilerinde 1-yıllık sağkalım %78-90, 5-yıllık sağkalım %75-80 arasında değişmektedir. En sık mortalite nedenleri arasında sepsis, kronik akciğer allograft disfonksiyonu ve malignite yer almaktadır (33-41). Son dönem akciğer kronik GvHH/BOS olan hastalar akciğer transplantasyon ekibi tarafından nakil uygunluğu açısından belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Bununla birlikte bazı akciğer kronik GvHH/BOS hastalarının düşük FEV<sub>1</sub> değerleriyle bile uzun süre stabil kalabildiği bilinmektedir. Bu nedenle zorlu viral kapasite (FVC) değerini de içeren seri izlemlere göre nakil kararı verilmelidir. Nakil kararı sırasında diğer organlardaki kontrolsüz GvHH bulguları ve özellikle AHKHN sonrası ilk iki yıl için hematolojik relaps riski dikkate alınmalıdır (1).

Akciğer kronik GvHH/BOS tanısıyla izlenen hastalara üç ayda bir spirometri yapılmalıdır. Tanıda, ardından yılda bir kez veya ilerleyici belirtiler görüldüğünde SFT ile değerlendirme yapılmalıdır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi; tanıda, SFT'de bozulma veya semptomatik ilerleme görüldüğünde, özellikle diğer olası patolojilerin dışlanması için yapılmalıdır. Bronşiyolitiss obliterans tanısından itibaren ilk üç aylık süreçte aylık SFT yapılması önerilmektedir. İzlemede hasta stabil seyrediyorsa 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Solunum fonksiyon testi izleminin sıklığı hastalığın şiddeti ve tedavi yanıtına göre ayarlanmalıdır. İlerleyici hastalıkla ilişkili belirtiler, hızlı FEV<sub>1</sub> düşüşü, bir başka organda yeni GvHH belirtilerinin baş göstermesi, enfeksiyon veya tedavi değişikliği durumunda SFT daha sık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Ev spirometreleri bu aşamada yararlı olabilmektedir. Nakil öncesi tüm AHKHN hastalarında spirometri, pletismografi ve difüzyon testi içeren bazal solunum değerlendirmesi yapılmalıdır (1,42).

Akciğer kronik GvHH/BOS tanısıyla izlenen hastalara yıllık inaktif İnfluenza aşısı ve yerel sağlık otoritelerinin önerilerine göre Covid-19 aşısı yapılmalıdır. Konjuge pnömokok aşısı toplam dört doz yapılmalıdır. Uygulanan İST tipine göre antiviral, antifungal ve Pnemocystis Jireoveci profilaksisi uygulanmalıdır. Hipogamaglobulinemisi (IgG<400 mg/dL) olan hastalarda intravenöz immunglobulin profilaksisi düşünülmelidir. Solunum fizyoterapisi ve rehabilitasyonu bu hasta grubunda büyük önem taşımaktadır (1).

Akciğer GvHH/BOS hakkındaki çalışmaların çoğu genel kronik GvHH hasta gruplarında yapılan retrospektif araştırmalardır. Çalışma gruplarında BOS hasta sayısının az olması nesnel yargıya varabilmeyi güçleştirmektedir. Bununla birlikte ilaç dozları, eş zamanlı uygulanan İST, çalışma protokolleri ve tedavi yönetimleri de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bu nedenle akciğer GvHH/BOS konusunda geniş hasta popülasyonlarında yapılmış, prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Antifibrotik ilaçlar (ör: Pirfenidon, Nintedanib) ve yeni nesil ilaçlarla (ör: Abatacept) yapılan çalışmalar devam etmektedir.

#### Kaynaklar

1. Bos S et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. *Eur Respir J* 2024;63(3):2301727.
2. Bergeron A et al. Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1242–1249.
3. Bergeron A et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:547–553.
4. Kim KH et al. Efficacy and safety of high-dose budesonide/formoterol in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Thorac Dis* 2020;12:4183–4195.
5. Bashoura L et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:63–67.
6. Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–789.
7. Jones PW et al. Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011;12:71.
8. Oba Y et al. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012620.
9. Cheng GS et al. Azithromycin use and increased cancer risk among patients with bronchiolitis obliterans after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:392–400.
10. Bergeron A et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:557–566.
11. Uzun S et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:361–368.
12. Wong C et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:660–667.
13. Vos R et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of azithromycin involved in treatment and prevention of chronic lung allograft rejection. *Transplantation* 2012;94:101–109.
14. Watanabe S et al. Imatinib for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1250–1252.
15. Stadler M et al. Limited efficacy of imatinib in severe pulmonary chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009;114:3718–3719.
16. Miklos DB et al. Ibrutinib for first-line treatment of chronic graft-versus-host disease: results from the randomized phase III INTEGRATE study. *J Clin Oncol* 2023;41:1876–1887.
17. Doki N et al. An open-label, single-arm, multicenter study of ibrutinib in Japanese patients with steroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* 2021;27:867.
18. Kaloyannidis P et al. Ibrutinib for steroid refractory chronic graft-versus-host disease: therapeutic efficiency can be limited by increased risk of fungal infection. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2034–2037.
19. Miklos D et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017;130:2243–2250.
20. Waller EK et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2002–2007.
21. Streiler C et al. Ruxolitinib is an effective steroid sparing agent in bronchiolitis obliterans due to chronic graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1194–1196.
22. Zhao Y et al. Salvage therapy with low-dose ruxolitinib leads to a significant improvement in bronchiolitis obliterans syndrome in patients with cGVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Pharmacol* 2021;12:668825.
23. Zhang X et al. Ruxolitinib as an effective and steroid-sparing first-line treatment in newly diagnosed BOS patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Front Pharmacol* 2022;13:916472.
24. Zeiser R et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021;385:228–238.
25. Le RQ et al. FDA approval summary: ruxolitinib for treatment of chronic graft-versus-host disease after failure of one or two lines of systemic therapy. *Oncologist* 2022;27:493–500.
26. Cutler C et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood* 2021;138:2278–2289.
27. Jagasia M et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2021;39:1888–1898.
28. DeFilipp Z et al. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. *Blood Adv* 2022;6:6263–6270.
29. Del Fante C et al. Extracorporeal photopheresis as a new supportive therapy for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:728–731.
30. Lucid CE et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011 46:426–429.
31. Brownback KR et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 2016;31:347–352.
32. Hefazi M et al. Extracorporeal photopheresis improves survival in hematopoietic cell transplant patients with bronchiolitis obliterans syndrome without significantly impacting measured pulmonary functions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1906–1913.
33. Jung HS et al. Early outcomes of lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23:914–918.
34. Kliman DS et al. Favorable outcome of lung transplantation for severe pulmonary graft versus host disease: an Australian multicenter case series. *Transplantation* 2019;103:2602–2607.
35. Holm AM et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:703–707.
36. Liang J et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective single-center study. *Ann Transl Med* 2022;10:659.
37. Koenecke C et al. Solid organ transplantation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant* 2010;10:1897–1906.

**18. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve  
Hücrel 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

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-01

Referans Numarası: 9

**TRANSPLANT HAZIRLIK YOĞUNLUĞU SKORUNUN ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI SAĞKALIM PAREMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Mehmet Sezgin Pepeler, Merve Pamukcuoglu, Muruvvet Seda Aydın, Cemile Selimova, Gaye Katayıfçı, Gülten Korkmaz, Merve Ecem Erdoğan Yön, Emel İşleyen, Funda Ceran, Gülsüm Özet, Simten Dağdaş

Ankara Bilkent Sehir Hastanesi

**Amaç:** Bu çalışmanın temel amacı, hematolojik maligniteler nedeniyle allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) uygulanan hastalarda, nakil öncesi hazırlama rejimi yoğunluğunun (Transplant Conditioning Intensity - TCI) "GvHD'siz ve Relapsız Sağkalım" (GRFS) ile "Lösemisiz Sağkalım" (LFS) parametreleri üzerindeki etkisini analiz etmektir. Çalışma, hazırlama yoğunluğunun bu modern sağkalım uç noktaları üzerindeki belirleyici rolünü ortaya koymayı hedeflemektedir.

**Yöntem:** Araştırma, allo-HKHN yapılan 73 yetişkin hastanın verileri üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlama rejimleri, kullanılan ajanların doz ve sürelerine göre TCI skoru ile sayısal olarak derecelendirilmiştir. Literatürdeki valide edilmiş çalışmalarda TCI skoru genellikle düşük (1-2), orta (2.5-3.5) ve yüksek (4-6) olmak üzere üç risk grubuna ayrılrsa da; mevcut çalışmada örneklem sayısının düşük olması nedeniyle analizlerin istatistiksel gücünü korumak adına hastalar "düşük" (<2.5) ve "orta-yüksek" (≥2.5) TCI skorlu olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış ve gruplar arası farklar Log-Rank testi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Kohortun %57.5'i AML, %37.0'si ALL ve %5.6'sı diğer hematolojik malignitelerden (KML, MF, HL, NHL) oluşmaktadır. Hastaların %46.6'sı nakil öncesinde ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) pozitif, %45.2'si ise yüksek genetik risk grubunda nakle alınmıştır. Analiz sonuçlarına göre, TCI skoru düşük olan grupta öngörülen sağkalım süresi 31.0 ay iken, orta-yüksek TCI grubunda bu süre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (84.7 ay; p=0.032). GRFS ve LFS medyan değerleri sırasıyla 18.0 ve 23.0 ay olarak kaydedilmiştir. RIC hazırlama rejiminde TCI skoru düşük (25.4 ay) olan grupta öngörülen sağkalım süresi TCI skoru orta-yüksek (97.4 ay) olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha düşükken, MAC hazırlama rejiminde TCI skoru düşük (21.3 ay) olan grup ile TCI skoru orta-yüksek (47.6 ay) olan grup arasında öngörülen sağkalım süresi anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Ayrıca, kohortun %50.7'sinde GvHD profilaksisi olarak post-transplant siklofosfamid (PTCy) kullanılmıştır. TCI skoru ile hazırlama rejimi tipi (MAC/RIC) arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (p=0.004).

**Sonuç:** Hazırlama rejimi yoğunluğunun TCI skoru ile ölçülmesi, heterojen ve kısıtlı hasta gruplarında dahi sağkalım başarısını öngörmeye güvenilir bir araçtır. Düşük TCI rejimlerinin, özellikle yüksek riskli hastalarda yetersiz nüks kontrolü nedeniyle daha kısa sağkalım süreleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Bulgularımız, özellikle MRD pozitifliği ve yüksek genetik risk taşıyan hastalarda, PTCy gibi modern profilaksi yöntemleri eşliğinde yoğunlaştırılmış rejimlerin (orta-yüksek TCI) tercih edilmesinin sağkalımı optimize ettiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Allogeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Transplant Hazırlama Rejimi

**Kaynaklar**

Spyridonidis A, Labopin M, Gedde-Dahl T, et al. Validation of the transplant conditioning intensity (TCI) index for allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2024;59(2):217-223.

Sanz J, Labopin M, Versluis J, et al. Cytogenetic and molecular risk-driven conditioning intensity in acute myeloid leukemia patients undergoing stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide: a study from the acute leukemia working party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2025. doi: 10.1038/s41409-025-02527-z.

Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. Bone Marrow Transplant. 2020;55(6):1114-1125.

Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, et al. Impact of conditioning intensity of allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia with genomic evidence of residual disease. J Clin Oncol. 2020;38(12):1273-1283.

**Kohortun Demografik ve Klinik Karakteristikleri**

		Min-Mak	Medyan	Ort-±ss/n-%
Yaş		18.0 - 67.0	38.0	39.6 ± 12.7
Cinsiyet	Kadın		28	38.4%
	Erkek		45	61.6%
Hastalık Tanısı	ALL		27	37.0%
	AML		42	57.5%
	Hodgkin		1	1.4%
	Non-Hodgkin		1	1.4%
	KML		1	1.4%
	MF		1	1.4%
Verilen Kök Hücre Sayısı		3.9 - 8.0	6.3	6.2 ± 1.1
Hazırlama Rejimi Tipi	RIC		28	38.4%
	MA		45	61.6%
Genetik Riski	Düşük		12	16.4%
	Orta		28	38.4%
Hastalık Riski	Yüksek		33	45.2%
	Düşük		3	4.1%
	Orta		34	46.6%
	Yüksek		36	49.3%
HCT Skoru	0		49	67.1%
	I		16	21.9%
	II		4	5.5%
TCI Skoru		1.0 - 4.0	3.5	3.0 ± 0.8
GVHD Profilaksisi	Cy-MMP		25	34.2%
	Cy-MMP-postCy		44	60.3%
	Cy-MTX		4	5.5%

**Nakil Öncesi ve Sonrası Klinik Veriler**

		Min-Mak	Medyan	Ort-±ss/n-%	
Nakil Öncesi Hastalık Durumu	Modüller Yanıt Yok		5	6.8%	
	MRD Pozitif		34	46.6%	
	MRD Negatif		33	45.2%	
	PR		1	1.4%	
Nakil Sonrası MRD	(-)		21	28.8%	
	(+)		35	47.9%	
	Bakılmadı		17	23.3%	
Son MRD	(-)		25	34.2%	
	(+)		23	31.5%	
	Bakılmadı		25	34.2%	
Trombosit Engraftmanı		0.0 - 90.0	14.0	17.8 ± 12.4	
	Nütrofil Engraftmanı	0.0 - 37.0	14.0	16.0 ± 7.0	
	Akut GVHD		60	82.2%	
			13	17.8%	
	Kök Hücre Kaynağı		73	100%	
	Kronik GVHD	(-)		55	75.3%
		(+)		18	24.7%
	GVHD Evresi	I		8	44.4%
		II		9	50.0%
		Bilgi Yok		1	5.6%
Donör HLA Uyumu	Tam Uyumlu Kardeş		27	37.0%	
	Hafta		14	19.2%	
	Tam Uyumlu Akaraba Dışı		14	19.2%	
	9 (10 Mismatch)		10	13.7%	
	11 (12 Mismatch)		8	11.0%	
Donör Cinsiyet Uyumu	Uyumlu		41	56.2%	
	Uyumsuz		32	43.8%	
Donör Yaşı		15.0 - 37.0	33.0	33.2 ± 10.5	
	GRFS	3.0 - 65.0	18.0	21.3 ± 16.4	
	LFS	3.0 - 65.0	23.0	22.9 ± 16.5	
Tedavi İhtiyacı Olan CMV Enfeksiyonu	(-)		54	74.0%	
	(+)		19	26.0%	
EX	(-)		53	72.6%	
	(+)		20	27.4%	
Takip Süresi (Ay)		4.0 - 127.0	26.0	25.6 ± 20.3	

TCI Skoruna Göre Grupların Karşılaştırmalı Analizi

		TCI Skoru				P
		Düşük (n:12)		Orta-Yüksek (+) (n:61)		
		Orta-±sd/±n-%	Medyan	Orta-±sd/±n-%	Medyan	
Yaş		40.8 ± 13.4	42.0	39.4 ± 12.6	38.0	0.823 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Kadın	6	50.0%	22	36.1%	0.364 <sup>x</sup>
	Erkek	6	50.0%	39	63.9%	
Verilen Kök Hücre Sayısı		6.3 ± 1.1	6.7	6.2 ± 1.1	6.3	0.754 <sup>m</sup>
Hazırlama Rejimi Tipi	RIC	9	75.0%	19	31.1%	0.004 <sup>x</sup>
	MA	3	25.0%	42	68.9%	
Genetik Riski	Düşük	0	0.0%	12	19.7%	0.788 <sup>x</sup>
	Orta	7	58.3%	21	34.4%	
	Yüksek	5	41.7%	28	45.9%	
Hastalık Riski	Düşük	0	0.0%	3	4.9%	0.188 <sup>x</sup>
	Orta	4	33.3%	30	49.2%	
	Yüksek	8	66.7%	28	45.9%	
HCT Skoru	0	5	41.7%	44	72.1%	0.040 <sup>x</sup>
	I	3	25.0%	13	21.3%	
	II	2	16.7%	2	3.3%	
	III	2	16.7%	2	3.3%	
Nakil Sonrası MRD	(-)	3	37.5%	18	37.5%	1.000 <sup>x</sup>
	(+)	5	62.5%	30	62.5%	
Son MRD	(-)	2	28.6%	23	56.1%	0.178 <sup>x</sup>
	(+)	5	71.4%	18	43.9%	
Trombosit Engraftmanı		16.5 ± 6.9	13.5	18.0 ± 13.2	14.0	0.852 <sup>m</sup>
Nötrofil Engraftmanı		13.5 ± 5.8	13.0	16.5 ± 7.1	15.0	0.157 <sup>m</sup>
Akut GVHD	(-)	12	100%	48	78.7%	0.078 <sup>x</sup>
	(+)	0	0.0%	13	21.3%	
Kronik GVHD	(-)	8	66.7%	47	77.0%	0.446 <sup>x</sup>
	(+)	4	33.3%	14	23.0%	
GVHD Evresi	I	1	33.3%	7	50.0%	1.000 <sup>x</sup>
	II	2	66.7%	7	50.0%	
Donör Cinsiyet Uyumu	Uyumlu	10	83.3%	31	50.8%	0.038 <sup>x</sup>
	Uyumsuz	2	16.7%	30	49.2%	
Donör Yaşı		31.4 ± 14.1	31.5	33.6 ± 9.8	33.0	0.624 <sup>t</sup>
GRFS		16.3 ± 17.1	8.5	22.3 ± 16.2	20.0	0.153 <sup>m</sup>
LFS		17.1 ± 17.1	9.5	24.0 ± 16.3	25.0	0.127 <sup>m</sup>
Tedavi İhtiyacı Olan CMV Enfeksiyonu	(-)	8	66.7%	46	75.4%	0.528 <sup>x</sup>
	(+)	4	33.3%	15	24.6%	
EX	(-)	6	50.0%	47	77.0%	0.055 <sup>x</sup>
	(+)	6	50.0%	14	23.0%	

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t testi / <sup>m</sup> Mann-Whitney u testi / <sup>x</sup> Ki-kare testi (Fischer testi)

Tablo 1. MAC hazırlama rejimine göre Sağlık Süresi-Kaplan Meier (Log Rank)

TCI skor	Sağlık Süresi (ay)	%95 GA	p
Düşük	21.3	7.5-35.2	
Orta-Yüksek	47.6	38.7-56.4	0.511
Toplam	47.1	38.4-55.8	

Tablo 2. RIC hazırlama rejimine göre Sağlık Süresi-Kaplan Meier (Log Rank)

TCI skor	Sağlık Süresi (ay)	%95 GA	p
Düşük	25.4	7.4-43.5	
Orta-Yüksek	97.4	71.5-123.3	0.038
Toplam	82.8	59.1-106.5	

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-02

Referans Numarası: 44

**GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI PROFİLAKSİSİ İÇİN POST-SİKLOFOSFAMİD ALAN HASTALARDA SİKLOSPORİN POPÜLASYON FARMAKOKİNETİĞİ**

Mehmet Dokumacı<sup>1</sup>, Zehra Narlı Özdemir<sup>2</sup>, Cengiz Ceylan<sup>2</sup>, Oktay Bilgir<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Şehir Hastanesi, Klinik Eczacılık Birimi

<sup>2</sup>İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Giriş ve Amaç:** Post-siklofosfamid (PTCy), akraba dışı ve akraba donörden yapılan allojenik hematopoietik kök hücre naklinde (allo-HKHN) greft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Siklosporin A (CsA) GVHH profilaksisinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmekte birlikte, dar terapötik indeksi ve yüksek farmakokinetik (PK) değişkenliği nedeniyle terapötik ilaç izlemi (Til) konusunda zorluklar yaratmaktadır. CsA PK, geleneksel metotretsat bazlı protokollerde kapsamlı bir şekilde incelenmiş olsa da, özellikle PTCy bağlamında bir popülasyon farmakokinetiği çalışması mevcut değildir 1. Bu çalışmada, bu

spesifik popülasyonda CsA dozlamasını optimize etmek için bir popülasyon PK modeli geliştirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Mayıs 2024 ile Ocak 2026 tarihleri arasında PTCy temelli (+3. ve +4. günlerde 30–50 mg/kg) GVHH profilaksisinde +5. günde CsA tedavisi başlanan yetişkin hastalar retrospektif analize dahil edildi. CsA 3 mg/kg/gün (günde iki kez 2 saatlik infüzyonla 1,5 mg/kg) dozlama ile başlatıldı ve ardından haftada iki kez yapılan rutin Til ile dozu ayarlandı ve uygun hastalarda oral dozlamaya geçildi. Popülasyon PK analizi, stokastik yaklaşım EM algoritması (SAEM) aracılığıyla doğrusal olmayan karışık etkili modelleme (nonlinear mixed-effects model; Monolix 2024R1, Lixoft) kullanılarak gerçekleştirildi. Yalnızca çukur konsantrasyonlarla sınırlı örnekleme nedeniyle, birinci dereceden emilim ve eliminasyon özelliklerine sahip tek bölmeli bir model yapısal temel model olarak seçilmiştir ve absorpsiyon hız sabiti (ka) 1,25 h<sup>-1</sup> olarak sabitlendi. Yaş ve vücut ağırlığı sürekli kovaryatlar; günlük hematokrit (HCT) değerleri, eşzamanlı azol antifungal ilaç kullanımı (flukonazol, vorikonazol, posakonazol) ve nakil sonrası geçen süre klirens (CL) üzerinde zamanla değişken kovaryatlar olarak analiz edildi. Final model oluşturmak için, ileriye dönük dahil etme ile olasılık oranı testine dayalı adım bir prosedür izlendi. Objektif fonksiyon değerinde (ΔOFV) 3,84 (p < 0,05) azalma gerektirirken, geriye dönük eliminasyon için daha katı bir kriter olan (ΔOFV) 6,63 (p < 0,01) artış uygulandı. Final model, bootstrap analizi (n = 1000) kullanılarak dahil olarak doğrulandı. Son olarak, hem final model tahmininden hem de bootstrap analizinden %95 güven aralığı (GA) elde edildi.

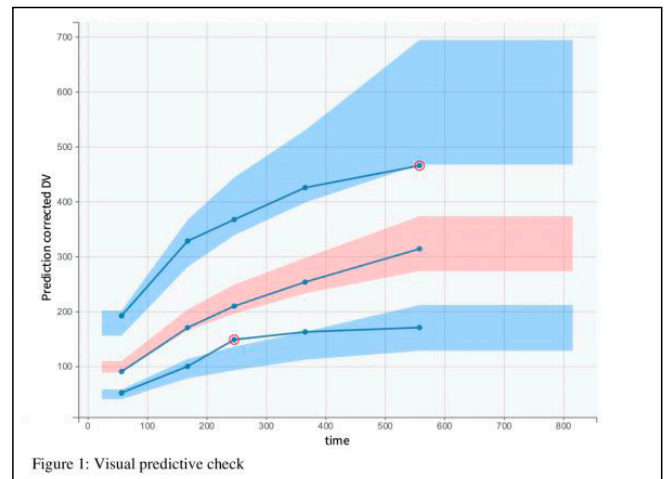
**Bulgular:** Çalışmaya medyan yaşı 45 olan toplam 73 hasta dahil edilmiş ve modelleme için 381 adet CsA çukur konsantrasyonu kullanılmıştır. Yapısal model analizi sonucunda, tipik popülasyon CL 60 L/h, dağılım hacmi (Vd) 2640 L, biyoyararlanım (F) 0,7 tahmin edilmiştir. Klirensdeki zaman katsayısı k 0,0013 olarak hesaplanmıştır. Kovaryat analizi sonucunda HCT değeri ile vorikonazol ve flukonazol kullanımının klirens üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu belirlenmiştir (p < 0,05). Eş zamanlı vorikonazol kullanımını CsA klirensini %49,5 oranında azaltırken, flukonazol kullanımının ise %24,2 oranında azalttığı bulunmuştur. HCT seviyesi ile klirens arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır (βHCT = -1,18). Final model, bootstrap ve görsel tahmin kontrolü ile başarılı bir şekilde valide edilmiştir. CsA klirensini tanımlayan final denklem şu şekilde türetilmiştir: CL = 60 × e<sup>Λ(-0,0013 × t) × (HCT/0,25)<sup>Λ(-1,18)</sup> × (1 - 0,495 × Vori) × (1 - 0,242 × Flu).</sup>

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışma, CsA farmakokinetiğini özellikle PTCy ortamında karakterize ederek; nakilden sonra geçen sürenin, HCT düzeylerinin ve azol etkileşimlerinin maruziyetin başlıca belirleyicileri olduğunu göstermektedir. Zamanla klirensin azalmasını, yüksek doz PTCy uygulamasının yarattığı geçici CYP3A4 indüksiyon etkisinin zamanla ortadan kalkması (wash-out fazı) ile ilişkilendirmektedir. Geliştirilen bu PK modeli, klinik sonuçları iyileştirmek adına daha hassas ve kişiselleştirilmiş bir doz yönetimi sağlanmasına katkıda bulunabilir.

**Anahtar kelimeler:** popülasyon farmakokinetiği, siklosporin A, ilaç etkileşimleri, PTCy

**Kaynaklar**

1. Yang Y, Zhu Y, Xia L, et al. Population pharmacokinetics of cyclosporine A in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review. Eur J Pharm Sci. 2025;204:106882. doi:10.1016/j.ejps.2024.106882



Şekil 1. Final Model Düzeltilmiş Görsel Tahmin Kontrolü (Visual Predictive Check, VPC)

**Tablo 1.** Final Model Parametreleri Tahminleri

Parametre					
Popülasyon Parametresi	Değer	S.E.	R.S.E.(%)	P.2.5–P.97.5	
CL	60,04	4,19	6,97	52,34–69,8	
k	0,0013	0,00026	20,0	0,00079–0,0018	
Vd	2635,32	290,31	11,0	2127,64–3264,13	
ka (sabit)	1,25				
F	0,7	0,074	10,6	0,53–0,82	
βflu	0,242	0,047	19,4	0,15–0,33	
βvori	0,495	0,072	14,6	0,35–0,64	
βHCT	–1,18	0,31	26,3	–1,79–0,57	
Bireylerarası Parametreler	Değer	% C.V.	S.E.	R.S.E.(%)	P.2.5–P.97.5
ΩCL	0,35	36,56	0,038	10,9	0,29–0,44
ΩVd	0,6	66,32	0,074	12,3	0,48–0,77
Oransal Hata Parametresi (b)		0,3	0,014	4,57	0,27–0,33

**Tablo 2.** Final Model Bootstrap Analizi Sonuçları (n=1000)

Parametre	Medyan	P.2.5–P.97.5	S.E	R.S.E. (%)	Bias (%)
CL	58,12	46,13–73,16	6,72	11,5	8,16
k	0,0013	0,00046–0,0019	0,0004	32,15	25,72
Vd	2688,16	1929,27–3398,72	369,728	32,15	–5,55
F	0,7	0,55–0,92	0,09	12,8	–2,50
βflu	0,23	0,00–0,36	0,08	39,92	4,63
βvori	0,49	0,26–0,66	0,10	21,13	0,23
βHCT	–1,06	–1,9–0,35	0,39	36,52	–17,31
ΩCL	0,35	0,25–0,44	0,05	14,00	–3,36
ΩVd	0,61	0,42–0,81	0,10	16,61	5,47
b	0,3	0,27–0,33	0,02	5,23	–1,58

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-05

Referans Numarası: 158

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE CD34+ VE CD3+ HÜCRE ORANLARININ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ - TEK MERKEZ VERİSİ**

Guldana Zulfalyeva, Ali Ahadzade, Batuhan Bulan, Umut Yılmaz, Deniz Özmen İbiş, Ayşe Salihoğlu, Tuğrul Elverdi, Ahmet Emre Eşkazan, Muhlis Cem Ar  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi-Hematoloji Bilim Dalı

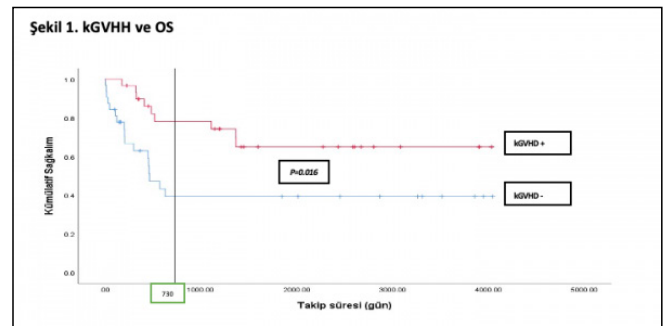
Allojenik kök hücre nakli (AHKN) yüksek riskli hematolojik malignitesi olan hastaların büyük bir kısmı için en küratif tedavi yöntemlerindedir. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) AHKN yapılan hastalarda donörden gelen T-lenfositlerin, hastanın dokularına saldırması sonucu ortaya çıkan klinik bir sendromdur. GVHH AHKN prognozunu belirleyen en önemli faktörlerdendir, %40-60 oranında sekel bulgu kalması veya ölüm riski oluşturur (1). Alıcıya transfüze edilen hematopetik kök hücre ile donör kaynaklı immun hücrelerin miktarı, bu hücre popülasyonlarının oranının belirlenmesi, donör-hasta HLA uyumu gibi bir çok faktörler engraftman,immun yeniden yapılanma, graft versus host hastalığı (GVHH), graft versus lösemi (GvL) gibi post-transplant süreçleri etkilemektedir (2). Çalışmamızda amacımız AHKN sonrası GVHH, progresyonsuz sağkalım, nüks, ölüm oranlarının tek merkez verilerini karşılaştırarak literatüre katkıda bulunmaktır. Yapmış olduğumuz tek merkezli retrospektif çalışma 2015-2025 yılları arasında takip edilen hastaların dosyası taranarak yapılmıştır. Çalışmaya toplam 62 hastanın verisi dahil edildi.Verisi tam olmayan veya ulaşılamayan, 100 günden daha az takip süresi olan, 2 veya daha fazla günde nakil olan, ikinci allonakil yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada klinik değerlendirme yöntemleri olarak kullanılan veriler hasta dosyalarından incelendi. Çalışmaya alınan 62 hastanın demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda periferik kök hücre kaynaklı ürün kullanıldı. Reperfüze edilen üründeki CD34+ ve CD3+ hücre oranları, akut GVHH günleri,nötrofil ve trombosit engraftman günleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Donör tipine göre akut ve kronik GVHH dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaya reperfüze edilen CD3+, CD34+ hücre miktarı, CD34+/CD3+, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, kan grubu uyumu ile akut GVHH ve kronik GVHH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı.

Kadın donör kullanılan nakillerde aGVHH (p=0.030), kGVHH (p=0.030), kadın donör-erkek alıcı tipli nakillerde kGVHH sıklığının arttığı gösterildi. (p=0.040) (Tablo 4). AKHN sonrası 21 hastada nüks izlendi. En erken nüks +60. gün,en geç nüks +1066. günde gözlemlendi, ortalama nüks günü +262. gün olarak hesaplandı. 62 hastadan 26'sı (%41.9) öldü, 11'i hastalık, 15'i transplant ilişkili sebeptendi. Transplant ilişkili ölümlerin 4'ü (%30.7) erken dönem(ilk 100 gün), 9'u (%69.3) geç dönem (+100 gün) ölümdü. AHKN yapılan hastaların progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS) oranları Tablo 5'te gösterilmiştir. aGVHH ve OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,236). aGVHH'li hastalarda median OS 628 gün olarak hesaplandı, aGVHH olmayanlarda ulaşılamadı. kGVHH ve OS arasında ters korelasyon izlendi. kGVHH olan hastalarda ölüm oranı daha düşük hesaplandı, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.016; HR 0.36) (Şekil 1) kGVHH olmayan hastalarda median OS 465 gün olarak hesaplandı. Nüks ile ölüm oranının 2.6 kat arttığı gösterildi (p=0.018, OR=2.624, %95 CI:1.179-5.839). Yüksek CD34+, CD3+ hücre miktarının kGVHH riskini artırdığını gösteren birçok çalışmalarla beraber (3), anlamlı ilişki olmadığını gösterenler de mevcut (4). Çalışmamız ikinci grup çalışmaları desteklemektedir. Bu, GVHH'nin multifaktöriyel yapısına işaret etmektedir. Kadın donörün özellikle aGVHH, kadın donör-erkek alıcı tip nakillerin kGVHH riskini artırdığını gösteren bir çok çalışma mevcut (5). Bizim veriler de literatür ile uyumlu sonuçlandı. Çalışmamızda kGVHH gelişimi, OS üzerinde pozitif etki göstermiştir. Literatürde kGVHH'nin GVL etkisi sayesinde relaps riskini azalttığı ve bazı hasta gruplarında OS'yi artırdığı bildirilmiştir (6). Ancak kGVHH şiddeti arttıkça non-relaps mortalite yükselmekte ve OS avantajını azaltabildiği unutulmamalıdır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrasında nüks mortalite ile güçlü şekilde ilişkilidir, posttransplant nükslerde 3 yıllık PFS oranı yaklaşık %19'dur (7). Bizim çalışmamız literatürü destekler nitelikte nüksün ölüm oranını 2.6 kat artırdığı gösterildi.

**Anahtar kelimeler:** CD34+/CD3+, Graft versus Host Hastalığı, nüks, sağkalım

**Kaynaklar**

- Jagasia, Madan et al. "Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation." *Blood* vol.119, 1(2012): 296-307. doi:10.1182/blood-2011-06-364265
- Velardi, E., Tsai,J.J. & van den Brink, M.R.M. T cell regeneration after immunological injury. *Nat Rev Immunol* 21, 277–291 (2021). https://doi.org/10.1038/s41577-020-00457-z.
- Passweg,J R et al."Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually" *Bone marrow transplantation*vol. 51.6 (2016):786-92. doi:10.1038/bmt.2016.20
- Bembnista, Ewa et al. "CD34+/CD3+cells ratio in the peripheral blood stem cells product and graft-versus-host disease: Is there still room for improvement?." *Transplant immunology* vol.94 (2026):102347. doi:10.1016/j.trim.2026.102347
- Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, et al. Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(7):758-769. doi:10.1016/j.bbmt.2006.03.015
- Wang Z, Yin C, Zhang W, et al. The benefit of chronic graft-versus-host disease in patients with acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1765-1773. doi:10.1007/s00277-019-03682-2
- Thanarajasingam G, Kim HT, Cutler C, et al. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.*2013;19(12):1713-1718. doi:10.1016/j.bbmt.2013.09.011



Şekil 1

Tablo 1. Hasta ve donörlerin demografik özellikleri

Kriterler	Sayı
Toplam hasta sayısı, n	62
Erkek /kadın, n	36/26 (%58.1/41.9)
Tanı yaşı (ortalama), n	46
Nakil yaşı (ortalama), n	51
Donör yaşı (ortalama), n	40
Donör tipi	
MRD, n	43 (%69.4)
MUD, n	12 (%19.4)
MMUD, n	6 (%9.7)
Haplo, n	1 (%1.6)
Donör- alıcı cinsiyet uyumu	
Kadın->erkek, n	14 (%22.6)
Diğer, n	45 (%72.6)
Donör-alıcı kan grubu uyumu	
Uyumlu, n	32 (%51.6)
Majör uyumsuz, n	20 (%32.3)
Minör uyumsuz, n	8 (%12.9)
Hastalık grubu	
AML, n	26 (%41.9)
MDS, n	12 (%19.4)
DBBHL, n	6 (%9.7)
HL, n	4 (%6.5)
Diğer *, n	14 (%22.5)
Hastalık durumu	
Tam remisyon, n	43 (%69.3)
Kısmi yanıt, n	5 (%8.9)
Stabil hastalık, n	5 (%8.9)
Progrese hastalık, n	8 (%12.9)
Hazırlık rejimi	
RIC, n	38 (%61.9)
MAC, n	21 (%33.9)
GVHH profilaksi	
ATG/Cy -, n	42 (%68)
ATG/Cy +, n	20 (%32)

MRD- Matched related donör, MUD- matched unrelated donör, MMUD- mismatched unrelated donör, haplo-haploidentik nakil, AML-akut myeloid lösemi, MDS-myelodisplastik sendrom, DBBHL- düşük büyük B hücreli lenfoma, HL-Hodgkin lenfoma, HL-reduced intensity conditioning, MAC-myeloablative conditioning, ATG/Cy +/- profilaksi antitümör globulin veya siklofosfamid kullanılmayan(-) kullanılmayanlar(-)

\*Diğer: B ve T hücreli akut lenfoblastik lösemi, T hücreli lenfoma, primer myelofibroz, multipl myelom, kronik lenfositik lösemi, kronik myeloid lösemi

Tablo 2-3-4-5

Tablo 2. Engraftman ve GVHH günleri, CD3+ ve CD34+ hücre miktarı

Kriterler	Sayı
Reperfüze edilen.	
CD34+ hücre miktarı (ortalama), n	6.17x10 <sup>6</sup> /kg
CD3+ hücre miktarı, (ortalama), n	2.99x10 <sup>6</sup> /kg
CD34+/CD3+	2.06x10 <sup>-2</sup>
Engraftman günü (ortalama), n	
Nötrofil >500 x10 <sup>3</sup> /ml	16
Trombosit >20x10 <sup>3</sup> /ml	15
Akut GVHH günü (ortalama), n	54

Tablo 3. Donör tipine göre akut ve kronik GVHH dağılımı

	A.GVHH- (n)	A.GVHH + (n)	K.GVHH - (n)	K.GVHH + (n)
MRD	19	24	27	16
MUD	8	4	4	8
MMUD	4	2	3	3
Haplo	1	0	1	0
Toplam	32	30	35	27

A.GVHH- akut GVHH, K.GVHH-kronik GVHH

Tablo 4. Donör ve hasta kaynaklı faktörlerin a.GVHH ve k.GVHH ile ilişkisi

	Akut GVHH (p)	Kronik GVHH (p)
Kadın donör	0.030	0.030
Kadın donör->erkek alıcı	0.201	0.040
Donör-hasta kan grubu uyumu	0.438	0.751
Hastalık durumu	0.980	0.260
Hazırlık rejimi	0.955	0.268
CD34+ hücre miktarı	0.972	0.094
CD3+ hücre miktarı	0.086	0.811
CD34+/CD3+	0.320	0.250
GVHH profilaksisi	0.161	0.101
Nüks	0.644	0.652
Ölüm	0.168	0.065

Tablo 5. PFS VE OS

Kriterler	Sayı (%)
PFS	
1 yıllık	65.7
2 yıllık	60.7
OS	
1 yıllık	76.4
2 yıllık	58.8
5 yıllık	52.5

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-06

Referans Numarası: 159

## KRONİK GVHH DA HİPOSPLENİZM TARAMASI: TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Elif Pelin Yılmaz<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>2</sup>, Batuhan Bulan<sup>2</sup>, Umut Yılmaz<sup>2</sup>, Ayşe Salihoglu<sup>2</sup>, Deniz Özmen İbiş<sup>2</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, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Kronik Graft versus Host Hastalığında (kGVHH) immün disfonksiyon ve enfeksiyon riski iyi tanımlanmış olmakla birlikte hiposplenizm üzerine veri sınırlıdır. Hiposplenizm, splenik filtrasyon ve immün fonksiyonun azalmasıdır ve periferik yaymada Howell-Jolly(HJ) cisimcikleri, target hücreler veya akantositlerin görülmesi ile saptanabilir. Fonksiyonel hiposplenizm, splenomegali veya splenik atrofi olmaksızın da ortaya çıkabilir. Allojenik nakil sonrası(AKHN) sonrası hiposplenizm verisi, çoğunlukla küçük vaka serilerine dayanmaktadır. Bunlarda, uzun süreli veya yaygın kGVHH esnasında fonksiyonel hiposplenizme vurgu yapılmıştır. Ancak kGVHH'de hiposplenizmin gerçek sıklığı ve klinik önemi halen net değildir. Tek merkezde izlenen kGVHH hastalarında edinilmiş hiposplenizm sıklığını ve manifestasyonlarını tartışmayı amaçladık.

**Metod:** 2018-2025 arasında tek merkezde AKHN yapılan ve kGVHH geliştiren hastalarının verileri elektronik kayıtlar ve yazılı dosya sistemleri incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Görüntüleme bulguları ve/veya periferik yayma bulguları (HJ cisimcikleri, akantositler, hedef hücreler) ile hemogram bulgularından (trombositoz) en az iki tanesinin varlığı hiposplenizm olarak kabul edildi. kGVHH global hastalık şiddeti hafif, orta veya ağır olarak sınıflandırıldı. Hiposplenizm varlığına göre, hastalar iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

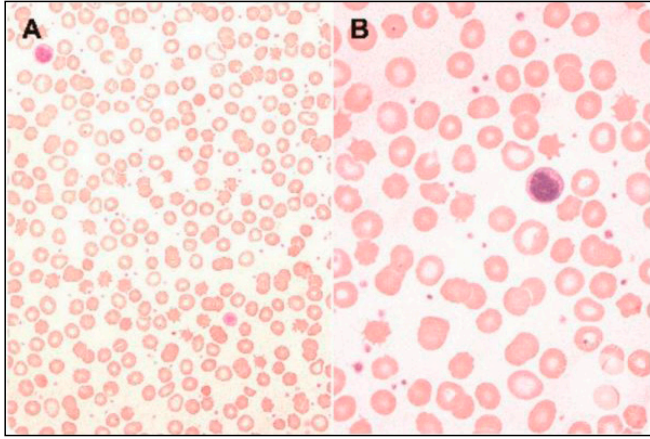
**Bulgular:** Demografik veriler, hematolojik hastalıklar, donör tipi, donör-alıcı cinsiyet ve kan grubu uyumu, hemogram bulguları, hastalık evresi ve uygulanan anti-GVHH tedaviler Tablo 1'de gösterilmiştir. Hiposplenizm değerlendirmesi sonucunda 12 hastanın 7'sinde (%58) hiposplenizm ile uyumlu bulgular saptandı. Hiposplenizm saptanan ve saptanmayan hastalarda hematolojik parametreler, periferik yayma morfolojisi, klinik özellikler ve görüntüleme bulgularının karşılaştırılması Tablo 2'de sunulmuştur. Hiposplenizm saptanan hastalarda trombositoz %57,1 ve görüntüleme ile splenik atrofi veya fonksiyon kaybı %42,9 oranında görülürken, diğer grupta izlenmedi. HJ hiposplenizm grubunda %28,6, diğer grupta %40 saptandı. Akantositöz hiposplenizm grubunda %28,6, diğer grupta %40 görüldü. HJ ve akantositöz varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,465). Sık enfeksiyon öyküsü için gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,635). Hiposplenizm grubunda trombositoz ve görüntüleme ile splenik fonksiyon kaybı daha sık görülmekle birlikte küçük örneklem nedeniyle gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

**Tartışma:** kGVHH'de hiposplenizmin patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Kronik immün aktivasyonu, lenfoid doku hasarı ve splenik retiküloendotelial sistem fonksiyon bozukluğu mekanizmalar arasındadır. Uzun süreli immünsüpresif tedavi alan ve immün rekonstitüsüyonu gecikenlerde belirgin olabilir. Görüntüleme dışındaki periferik yayma bulgularının nesnellikten uzak olması tanıyı güçleştirir. AKHN sonrası periferik yaymada Howell-Jolly cisimcikleri ve diğer hiposplenizm bulgularının ortaya çıkabilirdiği gösterilmiş, kGVHH ile ilişkilendirilmiştir. Kalhs ve ark. fonksiyonel hiposplenizmi %40 oranında saptamış, extensive kGVHH ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha küçük serilerde bu oran %10-20 arasında bildirilmiştir. Cuthbert ve ark., 27 dalağı yerinde olan AKHN alıcısının 4'ünde (%15) pitted eritrositlerle uyumlu fonksiyonel hiposplenizm göstermiş; bunlardan yalnızca birinde aktif extensive kGVHH saptamış. Fonksiyonel hiposplenizmde dalak boyutu normal kalabilir veya küçülmeyebilir. Bu çalışmada en önemli güçlük, tanı kriterlerinin net olmamasıydı. kGVHH'de hiposplenizmin gerçek sıklığı ve klinik sonuçlarını ortaya koyabilmek için daha geniş hasta serileri ve daha nesnel tanı parametreleriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Hiposplenizmin erken tanınması özellikle kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ve uygun profilaktik yaklaşımların planlanması açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik gvhh, hiposplenizm, Howell-Jolly cisimcikleri

## 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 (%)
<b>Kronik GVHD hastalarında demografik özellikler, hematolojik hastalık dağılımı, donör tipi (MRD, MUD, MMUD), haplo, donör-alıcı cinsiyet ve kan grubu uyumu, hemogram bulguları ile hastalık evresi ve uygulanan anti-GVHD tedavileri (n=12)</b>	
<b>Özellik / Klinik özellik</b>	<b>Değer veya n (%)</b>
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 (×10 <sup>9</sup> /L)	9,9 (5,6–17,3)
Nötrofil (×10 <sup>9</sup> /L)	4,4 (2,6–8)
Lenfosit (×10 <sup>9</sup> /L)	3,9 (1,5–7,8)
Hemoglobin (g/dL)	11,9 (12–16)
Trombosit (×10 <sup>9</sup> /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.

## ■ Hazırlık Rejimi

SS-07

Referans Numarası: 100

**ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA HAPLOİDENTİK NAKİL: ATLG VE PTCY İÇEREN NMA REJİM İLE TEK MERKEZ DENEYİMİ (GÜNCELLEME)**

Hakan Özdoğu, Mahmut Yeral, Süheyl Asma, Mutlu Kasar, Cem Kis, Osman Şahin, Duygu Nurdan Avcı, İlkur Pamuk, Can Boğa

Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedaviler Merkezi

**Giriş:** Orak Hücre Anemisi (OHA), hemoglobin S mutasyonu sonucu kronik hemolitik anemi, vazooklüzif krizler ve ilerleyici organ hasarı ile seyreden genetik bir hastalıktır. Erişkin hastalarda hidroksiüre, transfüzyon ve ağrı yönetimi gibi standart tedaviler palyatif ve hastalığın ilerlemesini durduramaz.

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN), OHA için tek küratif tedavi seçeneğidir. Ancak tam uyumlu donör bulma zorluğu (%20-25), özellikle erişkin hastalarda önemli bir engel oluşturmaktadır. Haploidentik (haplo) nakiller neredeyse tüm hastalar için donör seçeneği sunar.

Kurumumuzda uygulanan non-miyeloablative (NMA) hazırlama rejimi, fludarabin, düşük doz busulfan, TBI 200 cGy ve ATLG içermekte olup, transplant sonrası yüksek doz siklofosamid (PTCY) ile kombine edilmektedir. Bu kombinasyon stratejisi, ATLG'nin in vivo T hücre depleksyonu ve PTCy'nin alloreaktif T hücrelerini seçici baskılama mekanizmalarını bir araya getirerek hem GVHD kontrolünü güçlendirmekte hem de graft reddini minimize etmektedir. Bu çalışmada, kurumumuzun ATLG ve PTCy içeren NMA protokolü ile nakledilen erişkin OHA hastalarında haploidentik naklin klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışma Popülasyonu: Merkezimizde Mart 2023- Mart 2026 tarihleri arasında, Sağlık Bakanlığı endikasyon dışı onayı alınarak haploidentik allo-HKHN uygulanan, medyan yaşı 26 (21-37) olan 8 erişkin OHA hastası (4E/4K) çalışmaya dahil edildi.

**Nakil Endikasyonları (en az birinin varlığı):** Medikal tedaviye dirençli, çoklu organ hasarı olan, yılda  $\geq 3$  ağırlı kriz, avasküler nekroz, alloimmünizasyon veya transfüzyon bağımlılığı.

**Hazırlık Rejimi (NMA):** Flu 150/ Bu 6,4/ ATG 30/Cy 29/ TBI 200cGy (Sirolimus 4/ MMF 2000 mg/Cy 100. İki hastada parankimal karaciğer yetmezliği nedeniyle Busulfan yerine Treosulfan 20 g/m<sup>2</sup> verilmiştir.

**Bulgular:** 1. Demografik ve Klinik Özellikler: Medyan takip süresi: 21 ay (1-36 ay). Tanı dağılımı: HbSS (n=5), HbS/ $\beta^+$ -talasemi (n=2), diğer (n=1). Nakil öncesi: Tüm hastalarda yılda  $\geq 2$  ağırlı kriz, 2 hastada inme, 5 hastada avasküler nekroz

**2. Engraftman ve Kimerizm:** Medyan nötrofil engraftman: **17 gün** (11-20). Medyan trombosit engraftman: **16 gün** (12-24). Tam donör kimerizmi (>%95): 7/7 değerlendirilebilir hastada

**3. GVHD ve Komplikasyonlar; Akut GVHD (Grade 2-3): 2/8 hasta (%25) - Grade 4 yok. Kronik GVHD: 0 hasta. CMV reaktivasyonu: 3/8 hasta (%37,5), preemptif tedavi ile kontrollü**

**4. Sağlıkım ve Yanıt:** Genel Sağlıkım (OS): %100. Hastalısız Sağlıkım (EFS): %100.Nakil ilişkili Mortalite (TRM): %0. Tüm hastalar transfüzyon bağımsız, HbS <%30, klinik atak yok

**Sonuç ve Klinik Çıkarımlar:** Haploidentik nakil, tam uyumlu donörü olmayan erişkin OHA hastalarında küratif ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Non-miyeloablative ve ATLG/ PTCy protokolü, başarılı engraftman, düşük GVHD ve TRM olmaksızın sonuçlanmıştır. Tüm hastalarda transfüzyon bağımsızlığı ve klinik iyileşme sağlanmıştır. Haploidentik nakil, erişkin OHA'da ilk basamak küratif tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Orak Hücre Hastalığı, Kök Hücre Nakli, Haploidentik, NMA, **Kaynaklar**

1. Bolaños-Meade J, et al. Blood. 2021;138(Suppl 1):293. (BMT CTN 1507)
2. Hsieh MM, et al. JAMA Oncol. 2022;8(7):1035-1043.
3. Luznik L, et al. Blood. 2010;115(16):3224-3230.
4. de la Fuente J, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(3):499-505.
5. Saraf SL, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(8):1469-1476.

Hasta ve Nakil Özellikleri	
Özellik	Değer (n=8)
Medyan Yaş (dağılım)	26 (21-37)
Cinsiyet (E/K)	4 / 4
Tanı (HbSS / HbS $\beta^+$ / Diğer)	5 / 2 / 1
Medyan Takip Süresi (ay)	21 (1-36)
Medyan CD34+ ( $\times 10^6$ /kg)	8.2 (7.64-8.56)
Medyan Nötrofil Engraftman (gün)	17 (11-20)

Klinik Sonuçlar	
Parametre	Sonuç (%)
Akut GVHD (Grade 2-4)	2/8 (%25)
Kronik GVHD	0
CMV Reaktivasyonu	6 / 8 (%75)
Hemarojik sistit, BK virüs aktivasyonu	4 (%50)
Graft Rejeksiyonu	0
Genel Sağlıkım (OS)	%100
Hastalısız Sağlıkım (DFS)	%100
Nakil ilişkili Mortalite (TRM)	0

## ■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-08

Referans Numarası: 62

**SAĞLIKLI DONÖRLERDE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON YETERSİZLİĞİ : KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ**Cemre Gönenç Arslan<sup>1</sup>, Eren Gündüz<sup>2</sup>, Emel Yantır<sup>2</sup>, Hava Üsküdar Teke<sup>1</sup>, Neslihan Andıç<sup>1</sup>, Filiz Yavaşoğlu<sup>1</sup><sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Hematolojik malignitelerde küratif bir tedavi seçeneği olan allojenik hematopoetik kök hücre naklinde başlıca greft kaynağı periferik kandır. Sağlıklı donörlerde kök hücreleri mobilize etmek için standart kullanılan yöntem, granülositkoloni uyarıcı faktör (G-CSF) olmakla birlikte G-CSF ve pleriksafor kombinasyonu da kullanılabilir. Bu standart uygulamalara rağmen allojenik kök hücre donörlerinde %2-4.6 oranında kök hücre toplama başarısızlığı bildirilmiştir ve donörlerin %2-%49.2'si tek bir toplama işleminde hedef hücre dozuna ulaşamamaktadır.

**Amaç:** Kök hücre mobilizasyonu ve toplanması standart protokollerle yapılsa da mobilize edilen ve toplanan kök hücre sayısında bireyler arasında belirgin farklılıklar vardır. Literatürde bu farklılığı belirlemek için yapılan çalışmalarda birçok faktörün üzerinde durulsa da fikirbirliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda merkezimizde yeterli kök hücre mobilizasyonu sağlanamayan sağlıklı donörlerle yeterli hücre toplanabilen sağlıklı donörlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 2017-2025 yılları arasında 18yaş ve üzeri sağlıklı kök hücre donörleri alınmıştır. Hasta verileri, hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Toplanan kök hücre miktarı, alıcı vücutağırlığına göre hesaplanan CD34<sup>+</sup> sayısı üzerinden değerlendirilmiş olup  $\geq 4 \times 10^6$  hücre/kg yeterli toplama,  $< 2 \times 10^6$  hücre/kg yetersiz toplama olarak tanımlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 30 allojenik kök hücre donörü dahil edildi. Yetersiz mobilizasyon gerçekleşen 9 donör, rastgele seçilen yaş ve cins uyumlu 21 yeterli mobilizasyon yapılan donör ile karşılaştırıldı. Yeterli ve yetersiz mobilizasyon gruplarında yaş ortalamaları benzerdi (47.14 $\pm$ 14 yıl ve 48.4 $\pm$ 11.5). Her 2 grupta kadın/erkek oranı 1/5'ti. Başlangıç laboratuvar parametreleri Tablo1'de karşılaştırıldı. Yetersiz mobilizasyon grubunda 6 hastada filgrastim (10  $\mu$ g/kg) ve pleriksafor (0.24 mg/kg) birlikte uygulanırken 3 hastada sadece filgrastim; yeterli mobilizasyon grubunun tamamına sadece filgrastim uygulanmıştı. Yetersiz mobilizasyon grubunda toplam elde edilen CD34<sup>+</sup> kök hücre sayısı ortalama  $1.8 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$  iken diğer grupta  $6,8 \times 10^6 \pm 2,5 \times 10^6$  olarak saptandı. Yetersiz kök hücre mobilizasyonu gerçekleşen grupta cinsiyet, başlangıç Hb, WBC, PLT, immatür granülosit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, albumin, vücut ağırlığı ile CD34<sup>+</sup> hücre sayısı arasında anlamlı ilişki bulunmazken ( $p > 0.05$ ) yaş ile toplanan CD34<sup>+</sup> hücre sayısında güçlü ve anlamlı pozitif korelasyon

saptandı ( $p=0.011$ ). Yeterli hücre mobilizasyonu yapılan grubun CD34 hücre sayısı ile demografik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde başlangıç Hb düzeyi yüksek olan donörlerde daha fazla CD34<sup>+</sup> hücre toplandı ( $p=0.017$ ). Donörlerin doku grupları karşılaştırıldığında yetersiz mobilizasyon grubunda bir hastanın sonuçlarına ulaşamamış olup 8 hasta değerlendirildi, diğer grupta tüm hastaların verilerine ulaşıldı. HLAB35 alleli taşıyıcılığı yetersiz mobilizasyon grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca HLAB35 ve HLAB35 allelerinde yetersiz mobilizasyon yönünde artış eğilimi izlendi ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. HLAB51, DR11, A02 alleleri ile mobilizasyon başarısı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2).

**Tartışma:** Çalışmamızda yetersiz mobilizasyon gerçekleşen donörlerde literatürden farklı olarak yalnızca yaş ile CD34<sup>+</sup> hücre sayısında anlamlı ilişki saptanırken, yeterli grupta CD34<sup>+</sup> sayısı hb düzeyi ile ilişkili bulundu. Bu durum mobilizasyon biyolojisinin tek tip olmadığını ve farklı donör altgruplarında farklı mekanizmaların baskın olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde ileri yaşın kök hücre mobilizasyonunu olumsuz etkilediği genel olarak bildirilmiş olsa da, bu çalışmaların çoğu tüm donör popülasyonunu değerlendirmektedir. Yaşla birlikte kemik iliği hücresellüğünde azalma görülmesine rağmen adezyon molekülleri ve kemokin aksındaki farklılıklar G-CSF yanıtını belirleyebilmektedir. Çalışmamız sağlıklı donörlerde kök hücre mobilizasyonunun homojen bir süreç olmadığını desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** allojenik kök hücre nakli, mobilizasyon, CD34<sup>+</sup> kök hücre

#### Kaynaklar

- 1-Zhuang L, Lauro D, Wang S, Yuan S. Addition of plerixafor in poorly mobilized allogeneic stem cell donors. *J Clin Apher.* 2022 Aug;37(4):388-394. doi: 10.1002/jca.21992. Epub 2022 May 28. PMID: 35633513; PMCID: PMC9539930.
- 2-Mohammadi S, Malek Mohammadi A, Nikbakht M, Norooznehad AH, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Optimizing Stem Cells Mobilization Strategies to Ameliorate Patient Outcomes: A Review of Guide-lines and Recommendations. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017 Jan 1;11(1):78-88. PMID: 28286619; PMCID: PMC5338286.
- 3-Peck RC, Knapp-Wilson A, Burley K, Dorée C, Griffin J, Mumford AD, Stanworth S, Sharplin K. Scoping Review of Factors Associated with Stem Cell Mobilization and Collection in Allogeneic Stem Cell Donors. *Transplant Cell Ther.* 2024 Sep;30(9):844-863. doi: 10.1016/j.jtct.2024.06.002. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38851322.
- 4-Ramalingam, Thulasi Raman; Vaidhyanathan, Lakshman; Muthu, Anurekha; Prabhakar, Vikram; Ramakrishnan, Balasubramaniam1; Raj, Revathi2; Easow, Jose M.3. Simple Predictors of Peripheral Blood Stem Cell Yield in Healthy Donors: A Retrospective Analysis in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Applied Hematology* 12(1):p 31-36, Jan-Mar 2021. | DOI: 10.4103/joah.joah\_100\_20

Tablo 1

	yeterli mobilizasyon (n=21)	yetersiz mobilizasyon(n=9)	p değeri
hemoglobün g/dl	14,8±1,4	15,1±1,4 g/dl	p=0,619
WBC $\mu$ L	7,8x103±1,7x103 / uL	7,57x103±2,1x103 /uL	p=0,402
İmmatür granülosit $\mu$ L	27±13 / uL	30±15/uL	p=0,707
trombosit $\mu$ L	275x103±73x103/uL	240,5x103±49,2x103 /uL	p=0,230
laktat dehidrojenaz U/l	193±39 U/L	187±42 U/L	p=0,377

Tablo 2

	Yetersiz mobilizasyon (n=8)	Yeterli mobilizasyon (n=21)	p değeri
HLA-DQ3	7 (%87,5)	9 (%42,8)	<0,05
HLA-A01	3 (%37,5)	2 (%9,5)	~0.05
HLA-B35	4 (%50)	6 (%28,5)	0,18
HLA-C07	1 (%12,5)	9 (%42,8)	0,24
HLA-B51	3 (%37,5)	6 (%28,5)	0,65
HLA-DR11	4 (%50)	8 (%38)	0,60
HLA-A02	5 (%62,5)	8 (%38)	0,24

## Hematopoietik Kök Hücreler

SS-09

Referans Numarası: 128

### SAĞLIKLI VERİCİLERDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE SAYISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Erol Ünal<sup>1</sup>, Ebru Yılmaz<sup>2</sup>, Deniz Koçak Göl<sup>2</sup>, Esra Demirci<sup>3</sup>, Gözde Zararsız<sup>4</sup>, Alper Özcan<sup>2</sup>, Musa Karakükcü<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ve Ergen Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, biyoistatistik Anabilim Dalı

**Amaç:** Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), pek çok hematolojik, metabolik ve immünolojik hastalık için küratif bir tedavi yöntemidir (1). Allojenik HKHN'nin başarısı; alıcıya ait faktörlerin yanı sıra verici seçimi ve kök hücre kaynağına doğrudan bağlıdır (2). Verici seçiminde HLA uyumu, yaş, cinsiyet ve ABO kan grubu gibi standart parametreler rutin olarak değerlendirilmektedir (3). Bu çalışmada, sağlıklı vericilerden toplanan kök hücre sayısını etkileyen standart faktörlerin yanı sıra, literatürde daha az odaklanılan verici kişilik özelliklerinin kök hücre verimi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Allo-HKHN için başvuran, yaşları 1-68 arasında değişen kök hücre vericileri dahil edildi. Vericilerin demografik verileri ve klinik laboratuvar değerleri retrospektif olarak hastane veri tabanından kaydedildi. Toplanan üründeki CD34(+) kök hücre miktarı, çalışmanın temel analiz parametresi olarak belirlendi. Çalışmanın ikinci aşamasında, ulaşılabilen 18 yaş üzeri 50 vericiye "Kişilik İnanç Ölçeği – Kısa Formu" (PBQ-S1) uygulanarak 12 farklı kişilik özelliği prospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikler, laboratuvar değerleri ve kişilik özelliklerinin toplanan kök hücre sayısı ile arasındaki ilişki analiz edildi.

**Bulgular:** Erciyes Çocuk Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2011-2023 yılları arasında HKHN işlemi yapılan 159 sağlıklı verici çalışmaya dahil edilmiştir. Donörlerin %46,5'i (n=74) erkek, %53,5'i (n=85) kadındır. CD34 (+) kök hücre ortalaması 252,15 ± 191,36/mikrolitre (min 23-max 1395/mikrolitre) olarak bulundu. CD34 (+) kök hücre sayısı erkeklerde ortalama 191 ± 74,11/mikrolitre, kızlarda ortalama 225 ± 85,12/mikrolitre olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Vericilerin nakil sırasındaki ortalama yaşı 14,03 ± 10,49 yıl (min 1-max 53 yıl) idi ve yaş ile CD34 arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon saptandı. Onsekiz yaş üstü grupta vücut ağırlığı, boy ve VKI ile CD34 (+) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Tam kan sayımı parametrelerinden lökosit, platelet sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı ile CD34<sup>+</sup> arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanırken biyokimyasal verilerden laktat dehidrojenaz, alkalen fosfataz ve kalsiyum düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon elde edildi. Vericilerin kişilik özelliklerinin istatistiği PBQ kişilik inanç ölçeği yardımı ile değerlendirilmiş olup analiz sonucuna göre kişilik bozukluklarından antisosyal kişilik özelliğine yakınlığı olanlarda CD34<sup>+</sup> kök hücre ortalama değeri: 118,14 standart sapması 69,69 (min 30-max 322) /mikrolitre olarak görüldü. Narsist kişilik özelliğine yakınlığı olan vericilerde ise CD34<sup>+</sup> kök hücre ortalama değeri: 209,23 standart sapması 223,31 (min 50-max 1111) /mikrolitre olarak tespit edildi. Diğer kişilik bozukluğuna sahip olanlarda olmamakla birlikte narsist ve antisosyal kişilik özelliğine yakın olanlarda CD34<sup>+</sup> düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edilmiştir. Narsist ve antisosyal kişilik özelliğine yakınlığı olan vericilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede CD34<sup>+</sup> kök hücre sayısı yüksek tespit edildi.

**Sonuç:** HKHN başarısında, alıcıya infüze edilen CD34(+) kök hücre sayısı belirleyici bir rol oynamaktadır (4). Kök hücre mobilizasyonunu etkileyen faktörlerin aydınlatılması, en uygun verici adayının belirlenmesinde ve nakil sürecinin optimizasyonunda klinisyenlere yol gösterecektir (5). Çalışmamızda, verici yaşının kök hücre sayısı üzerinde temel bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığının nakil yaşıyla birlikte artmasından dolayı anlamlı olduğunu düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışmada irdelenen (özellikle kişilik özellikleri gibi) ve literatürde verisi sınırlı olan diğer faktörlerin klinik etkilerinin netleştirilmesi adına, daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli, CD34(+) Kök Hücre Sayısı, Kişilik Özellikleri

## Kaynaklar

1. Simpson E, Dazzi F. Bone Marrow Transplantation 1957-2019: Elizabeth Simpson, Francesco Dazzi:[Ressource électronique]. Front Immunol. 2019;10(1246):6.
2. Aksoylar S, Özek G, Akcan M. Verici Kaynakları, Seçimi ve Güvenliği. Turk Klin Pediatr Hematol Oncol-Spec Top. 2020;1(2):18-25.
3. Wang Y, Wu DP, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, vd. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. Leukemia. 2018;32(2):492-8.
4. Nakamura R, Auayporn N, Smith DD, Palmer J, Sun JY, Schriber J, vd. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(4):449-57.
5. Kayser S, Schlenk RF, Steiner M, Klüter H, Wuchter P. Predicting successful hematopoietic stem cell collection in healthy allogeneic donors. Transfus Med Hemotherapy. 2023;50(5):396-402.

## ■ Hazırlık Rejimi

## SS-10

## Referans Numarası: 187

## ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ HAZIRLAMA REJİMİNDE BUSULFAN BAZLI REJİMLERLE TREOSULFAN BAZLI REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Pelin Aytan, Esin Oğuz Kozan, Eyüp Naci Tiftik  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) akut(AML) ya da kronik myeloid lösemi (KML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), bazı lenfomalar, hemoglobinopatiler, kemik yetmezliği sendromları gibi hematolojik hastalıklarda kür şansı oluşturur. Hazırlama rejimlerinde farklı doz yoğunluklarında değişik hazırlama rejimleri çalışmalarda sunulmuştur.<sup>1</sup> Yoğunlaştırılmış dozda hazırlama rejimleri relaps riskini azaltırken non-relaps mortaliteyi arttırabilir ancak genel sağkalım değişmez.<sup>2</sup>Treosülfan nonenzimatik reaksiyon ile in vivo üretilen bifonksiyonel alkile edici ajandır. İlaç düzeyi monitorizasyonu gerektirmez. Çalışmalar AML ve diğer malin hematolojik hastalıklarda yoğun aktivitesini, etkisini göstermiştir.<sup>2-4</sup> Treosülfan ile tedavi hızlı, derin ve stabil, güçlü immünsüpresif özelliğini proinflatuar sitokin salınımına neden olmadan yapar. Kök hücre yerleşmesini kolaylaştırırken gvhd riskini azaltır. Çalışmamızda treosülfan veya busulfan hazırlama rejimi ile myeloablatif allogeneik kemik iliği nakli yapılan tüm hastaların sonuçlarını sunmayı hedefledik. 61 toplam hastadan 17'si treosülfan 44'ü busulfan bazlı myeloablatif rejimler aldı. Myeloablatif rejim olarak Busulfan 12,8mg/kg ya da Treosülfan 42gr/m<sup>2</sup>, fludarabin 150mg/m<sup>2</sup>, gvhd profilaksisinde rATG-MTx-siklosporin ya da siklosporin-posttransplant Cy-mikofenolat mofetil tercih edildi. Busulfan uygulanan hastaların 9'una akrobadişi, 23'üne tam uyumlu, 12'sine haploidentik nakil yapılmıştı, 28 erkek 16 kadın hasta mevcuttu. Hastaların hepsine -7.günden başlayarak -1.gün de dahil levitirasetam 2x750 mg/gün nöbet profilaksisi için başlandı. Hastalarımızın hiçbirinde erken dönem nörolojik komplikasyon görülmedi. Sadece 1 hastamızda 5. ayda nöbet sonrası çekilen beyin MR'da PRESS sendromunu düşündürülen lezyonlar tespit edildi. Ortalama infüze edilen CD34: 6,90x10<sup>6</sup> /kg. Tam uyumlu hastalardan 1'i 81.günde, diğeri 2. yıldan sonra relaps AML nedeni ile exitus olurken (OS: %91) haploidentik nakillerin 1'i 100.günden sonra relaps, 1 tanesi nakile refrakter alınıp 72.günde refrakter hastalık nedeni ile, diğeri 2 hasta primer graft yetmezliği (bunlardan birinde klas 1 ve 2'de PRA %80 üzeri pozitif) 1 hastanın nakil öncesi 4 ay dirençli invaziv fungal enfeksiyon(İF) nedeni ile tedavi öyküsü vardı. Bir hastamızda geç dönem sekonder malignite olarak akciğer adenokarsinom gelişip COVID nedeni ile exitus olmuştur. Bir hastamız multiorgan yetmezliği ile ilk 60 gün içinde kaybedilmiştir. Busulfan verilen haploidentik nakillerde OS %54,5 olup tüm myeloablatif allogeneik nakillerde haploidentik nakil ölüm oranı %15 idi. Treosülfan bazlı myeloablatif nakil yaptığımız hastalarımızın donör yaş ortalaması 37,4, donörlerin 4'ü kadın 13'ü erkek, verilen CD34 ortalaması 6,57x10<sup>6</sup>/kg, 5 minör 5 major 1 çift yönlü kan grubu uyumsuzluğu 2 rh uyumsuzluğu mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 45,8, 7 kadın 10 erkek hasta idi. Tanıdan nakile kadar süre ortalama 13 aydı. Hastaların 11'i AML iken 1'i myelodisplastik sendrom (MDS), 1'i kronik myelomonositer lösemiden MDS RAEB 2'ye transformasyon, 1 Kostman sendromu+MDS, 1 periferik T hücreli non hodgkin lenfoma, 1'i KML'den ekstramedüller sarkom ile AML'ye transformasyon, 1 ph pozitif ALL idi. Onyedii hastanın 6'sına haploidentik nakil, 1'ine 9/10 akrobadişi nakil, 4'üne akrobadişi tam uyumlu nakil, 6'sına tam uyumlu akrobadişi nakil yapıldı. Bu hastaların treosülfan bazlı rejim tercih edilmesindeki sebepler geçirilmiş çoklu hastane

enfeksiyonlar, uzamış fırsatçı akciğer enfeksiyon öyküsü, morbid obezite, geçirilmiş SVO, diyabet, konjestif kalp yetmezliği de dahil çoklu komorbid durumlarıydı. Daha az ilaç-ilaç etkileşimi istenmiş hepatotoksisite ve nefrotoksisiteyi azaltıp venooklüzif hastalık riskini azaltmak amaçlanmıştı. 17 treosulfan alan hastaların 3'ü sepsis, 1'i bronşiolitis obliterans, 1'i venooklüzif hastalık, 2's primer graft yetmezliği, 3'ü hastalık relapsı nedeni ile hayatını kaybetmişti.

**Anahar kelimeler:** kemik iliği nakli, akut myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom,

## Kaynaklar

1. Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. Best Pract Res Clin Haematol. 2011 Sep;24(3):369-79.
2. Munkelt D, Koehl U, Kloess S, Zimmermann SY, Kalaoui RE, Wehner S, Schwabe D, Lehrbecher T, Schubert R, Kreuter J, Klingebiel T, Esser R. Cytotoxic effects of treosulfan and busulfan against leukemic cells of pediatric patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2008 Oct;62(5):821-30.
3. Fichtner I, Becker M, Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfan in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias (ALL). Eur J Cancer. 2003 Apr;39(6):801-7.
4. Westerhof GR, Ploemacher RE, Boudewijn A, Blokland I, Dillingh JH, McGown AT, Hadfield JA, Dawson MJ, Down JD. Comparison of different busulfan analogues for depletion of hematopoietic stem cells and promotion of donor-type chimerism in murine bone marrow transplant recipients. Cancer Res. 2000 Oct 1;60(19):5470-8.

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

## SS-11

## Referans Numarası: 66

## PEDIYATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU SONRASI SAPTANAN ENDOKRİN SORUNLAR

Arzu Akyay, Zeynep Yamancan Yılmaz, Emine Çamtosun, Yurday Öncül, İsmail Dündar, Eda Kaya, Bengü Macit

İnönü Üniversitesi

**Amaç:** Pediatrik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT), malign ve non-malign hematolojik ve immünolojik hastalıklar için potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu tedavi, kullanılan hazırlama rejimleri, radyoterapi, kemoterapi ajanları, immünsüpresif tedaviler ve nakil sonrası gelişebilen graft-versus-host hastalığı gibi nedenlerle çocukluk çağındaki endokrin sistem üzerinde belirgin kısa ve uzun dönem etkiler oluşturabilmektedir.

Bu çalışmada, merkezimizde HKHT yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası gelişen endokrin komplikasyonların ortaya konulması, bu komplikasyonların sıklık ve dağılımlarının değerlendirilmesi, ayrıca yaş, cinsiyet, nakil endikasyonunu, kullanılan hazırlama rejimi, total vücut ışınlaması ve graft tipi gibi faktörler ile ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamızda 2017-2024 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde KİT yapılan 0-18 yaş arası 62 hastanın Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ve Pediatrik Endokrinoloji bölümlerine ait kayıtları incelendi. Çalışmaya, nakil öncesi ve sonrası en az bir yıllık endokrinolojik izlem verisi bulunan olgular dahil edildi.

İzlemde değerlendirilen endokrin komplikasyonlar; büyüme bozuklukları, tiroid fonksiyon bozuklukları, glukoz metabolizma bozuklukları, hipogonadizm, adrenal yetmezlik ve kemik sağlığı sorunları (osteopeni, osteoporoz) idi. Hastalara ait demografik veriler, antropometrik ölçümler, primer hematolojik hastalık tanıları, KİT öncesi tedaviler, endokrin test sonuçları ve mevcut tanıları kaydedildi. Nakil sonrası son kontrolde yapılan endokrin değerlendirmeler, yeni gelişen komplikasyonlar ve uygulanan tedaviler dosyalardan elde edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 41'inde (%66,1) nakil sonrası dönemde en az bir endokrin sorun saptanırken, 21'inde (%33,9) herhangi bir endokrin komplikasyon görülmedi.

Pubertal durum incelendiğinde, nakil öncesi pubertal olanlarda endokrin komplikasyonların daha sık olduğu gözlemlendi bu fark sınırdan anlamlılık düzeyindeydi (p=0,097). Primer hastalıklar malign (%33,9) ve non-malign (%66,1) olarak gruplandırıldığında, endokrin komplikasyon gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,078).

Hazırlama rejimleri değerlendirildiğinde, miyeloablatif tedavi toplamda %79 oranında uygulanmış olup endokrin sorun gelişimiyle ilişkili değildi (p=0,334). Non-miyeloablatif rejim ve TBI uygulaması da iki grup arasında anlamlı fark göstermedi (sırasıyla p=1,000 ve p=1,000). Donör tipi ve kök

hücre kaynağı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,599 ve p=0,111).

Glukokortikoid kullanımı varlığı açısından fark gözlenmezken (p=0,247), kullanım süresi ve kümülatif doz açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (her ikisi için p<0,001).

Alt grup analizinde hipergonadotropik hipogonadizm (HHH) değerlendirildi. HHH saptanan olguların yaş ortancası 11 yıl iken, HHH olmayanlarda 9,5 yıl, değerlendirme yapılamayanlarda 5 yıl ve tetkik yapılmamış olgularda 13,5 yıl idi; bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Cinsiyet açısından HHH varlığında belirgin fark gözlemlendi; HHH tanısı alanların %91,7'si kız, HHH olmayanların ise %78,6'sı erkekti (p=0,003). Ayrıca pubertal durumda da belirgin ilişki vardı; HHH grubunun büyük çoğunluğu pubertal dönemdeydi (p<0,001).

Kondüsyon rejimi açısından, HHH grubundaki tüm olguların miyeloablative tedavi aldığı ve bu farklılığın anlamlı olduğu görüldü (p=0,013). Benzer şekilde non-miyeloablative rejim dağılımında da anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). Buna karşın HHH varlığı ile glukokortikoid kullanımı, TBI, donör tipi veya kök hücre kaynağı arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (tümü için p>0,05).

Sonuç olarak, pediatrik HKHT sonrası endokrin sorunların sıklığı yüksek bulunmuş, özellikle hipergonadotropik hipogonadizmin yaş, cinsiyet, pubertal durum ve kondüsyon rejimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Pediatrik Kemik İliği Transplantasyonu, Endokrin Sorunlar

#### Kaynaklar

- 1- Passweg, J. R., et al. "Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually." Bone marrow transplantation 51.6 (2016): 786-792.
- 2- Hwang, Soojin, et al. "Long-term endocrine sequelae after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents." Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism 29.2 (2024): 109-118.
- 3- Copelan, Edward A. "Hematopoietic stem-cell transplantation." New England Journal of Medicine 354.17 (2006): 1813-1826.
- 4- de Kloet, L. C., et al. "Late endocrine effects after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant diseases." Bone Marrow Transplantation 57.10 (2022): 1564-1572.
- 5- Guemes, Maria, et al. "Endocrine sequelae in 157 paediatric survivors of haematopoietic stem cell transplantation." HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS. Vol. 94. No. Suppl 1. Allschwilerstrasse 10, ch-4009 Basel, Switzerland: Karger, 2021.
- 6- Shalitin, Shlomit, et al. "Endocrine and metabolic disturbances in survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence." Hormone research in paediatrics 89.2 (2018): 108-121.
- 7- Gokcebay, Dilek Gurlek, et al. "Evaluation of endocrine and metabolic dysfunctions after hematopoietic stem cell transplantation in children: a study from Turkey." Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 30.6 (2017): 683-691.

**Tablo 1.** Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Çalışma grubu(n:62)
Yaş (yıl) (mean±st)	8,63±4,97
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	27(43,5)
Kız	35(56,5)
HKHN öncesi puberte durumu n(%)	
Pubertal	17 (27,42)
Prepubertal	45 (72,58)
Primer Hastalık n(%)	
Maligen	21 (33,9)
Non Maligen	41 (66,1)
HKHN öncesi myeloablative tedavi n(%)	
Aldı	49 (79)
Almadı	13 (21)
HKHN öncesi nonmyeloablative tedavi n(%)	
Aldı	10 (16,1)
Almadı	52 (83,9)
HKHN öncesi glukokortikoid kullanımı n(%)	
Var	8 (12,90)
Yok	54 (87,1)
HKHN öncesi glukokortikoid süresi, gün, Median (min-max)	0(0-180)
HKHN öncesi glukokortikoid dozu, mg/m <sup>2</sup> /hc esdeğer,Median (min-max)	0 (0-114)
HKHN öncesi TBI n (%)	
Var	9 (14,5)
Yok	53 (85,5)
HKHN öncesi GVD	
Var	61 (98,4)
Yok	1 (1,6)
KIT kaynağı, n(%)	
Allogenic	56 (90,3)
Akraba dışı	5 (8,1)
Otolog	1 (1,6)
Kök Hücre Kaynağı, n(%)	
Kemik iliği	42(67,7)
Periferik Kan	20(32,3)

**Tablo 2.** Pediatrik hematopoetik kök hücre nakli sonrası en az bir endokrin sorunu varlığına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Endokrin Sorun		P
	Var (n:41)	Yok(n:21)	
Yaş (yıl) (mean±st)	9,3±5,2	7,3±4,2	0,072
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	19(46,3)	8 (38,1)	0,535
Kız	22(53,7)	13 (61,9)	
HKHN öncesi puberte durumu n(%)			
Pubertal	14 (34,1)	(14,3)	0,097
Prepubertal	27 (65,9)	18 (85,7)	
Primer Hastalık n(%)			
Maligen	17 (41,5)	4 (19)	0,078
Non Maligen	24 (58,5)	17 (81)	
HKHN öncesi myeloablative tedavi n(%)			
Aldı	34 (82,9)	15 (71,4)	0,334
Almadı	7 (17,1)	6 (28,6)	
HKHN öncesi nonmyeloablative tedavi n(%)			
Aldı	7 (17,1)	3 (14,3)	1,000
Almadı	34 (82,9)	18 (85,7)	
HKHN öncesi glukokortikoid kullanımı n(%)			
Var	7 (17,1)	1 (4,8)	0,247
Yok	34 (82,9)	20 (95,2)	
HKHN öncesi glukokortikoid süresi, gün, Median (min-max)	0 (0-10)	0(0-60)	<0,001
HKHN öncesi glukokortikoid dozu, mg/m <sup>2</sup> /hc esdeğer,Median (min-max)	0(0-114)	0(0-110)	<0,001
HKHN öncesi TBI n (%)			
Var	6(14,6)	3 (14,3)	1,000
Yok	35 (85,4)	18 (85,7)	
HKHN öncesi GVD			
Var	40 (97,6)	21 (100)	1,000
Yok	1 (2,4)	0 (0)	
KIT kaynağı, n(%)			
Allogenic	36 (87,8)	20 (95,2)	0,599
Akraba dışı	4 (9,8)	1 (4,8)	
Otolog	1 (2,4)	0 (0)	
Kök Hücre Kaynağı, n(%)			
Kemik iliği	25 (61)	17 (81)	0,111
Periferik Kan	16 (39)	4 (19)	

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-12

Referans Numarası: 130

### KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALARDA POSTERİOR REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SENDROMU (PRES) GELİŞİMİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SEYİR

Ayşegül İbbaş Ertuğrul<sup>1</sup>, Şuayib Keskin<sup>1</sup>, Ebru Yılmaz<sup>1</sup>, Alper Özcan<sup>1</sup>, Veysel Gök<sup>1</sup>, Deniz Koçak Göl<sup>1</sup>, Merve Telliöğlü Sarıaslan<sup>1</sup>, Hüseyin Per<sup>2</sup>, Hakan Gümmüş<sup>2</sup>, Mehmet Canpolat<sup>2</sup>, Sibel Yel<sup>3</sup>, Zehra Filiz Karaman<sup>4</sup>, Duran Tavut<sup>4</sup>, Musa Karakükcü<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Çocuk Hematoloji-onkoloji Ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Kayseri

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bd, Kayseri

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bd, Kayseri

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyoloji Bd, Kayseri

**Giriş ve Amaç:** Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES); baş ağrısı, nöbet, bilinç değişikliği ve görsel bozukluklarla seyreden, MRG bulguları ile tanısı konulan nörolojik bir tablodur. Pediatrik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastalarında; kemoterapi, immünsüpresifler, hipertansiyon ve enfeksiyon gibi çoklu risk faktörleri sürece eşlik eder.

**Bu çalışmanın amacı:** HKHN yapılan çocuklarda PRES gelişimine neden olan etkenleri, bağımsız risk faktörlerini ve hastaların klinik prognozlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

**Materyal Metod:** Ocak 2015 – Mart 2025 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KANKA Çocuk İliği Nakil merkezinde PRES tanısı alan 18 yaş altına 13 hasta çalışma grubuna alındı. Aynı merkezde allojenik HKHN uygulanan ancak PRES gelişmeyen 221 hasta ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Hastaların demografik özellikleri, primer tanıları, nakil tipleri, kan basıncı, ilaç düzeyleri (Siklosporin/Takrolimus), enfeksiyon parametreleri (CMV, Adenovirüs, vb), EEG ve MRG verileri incelenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** HKHN yapılan ve PRES tanısı alan 13 hastanın medyan yaşı 7 (2-13) yıl olup, hastaların cinsiyeti 8 kız ve 5 erkek idi. Hastaların tanıları 5 akut lösemi (4 ALL ve 1 AML), 4 aplastik anemi (3 Fankoni Aplastik anemisi, 1 ağır aplastik anemi), 2 Talasemi majör, 1 adrenolökodistrofi ve 1 hasta ise kombine immün yetmezlik idi. Hastaların altısına MUD, dördüne MSD/ MFD ve üçüne haploidentik HKHN yapılmıştı.

PRES gelişimi nakil sonrası medyan 41. günde gerçekleşti. Hastaların %76.9'u siklosporin (medyan doz 147.5 ng/ml), %23.1'i takrolimus (medyan doz 22.9 ng/ml) kullanmaktaydı. Üç hasta ise takrolimus kullanıyordu ve medyan takrolimus düzeyi 22.9 ng/ml bulundu. Hastaların %84.6'sında hipertansiyon, %53.8'inde GVHD, %38.5'inde CMV ve %15.4'ünde Adenovirüs PCR pozitifliği mevcuttu.

Hastalarda en sık semptom jeneralize tonik-klonik nöbet (%92.3) olarak saptandı. MRG'de %100 parietal/oksipital tutulum, %92.3 bilateral ve simetrik lezyonlar saptandı. Hastaların %38.5'inde difüzyon kısıtlılığı (DWI) izlendi.

HKHN yapılan PRES gelişen 13 hasta ile PRES gelişmeyen 221 hasta karşılaştırıldığında, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tanı grupları arasında anlamlı fark bulunmuş, özellikle aplastik anemi ve Fankoni aplastik anemisi olanlarda PRES gelişme oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca MUD nakillerde PRES gelişimi daha fazla bulunmuştur. Kök hücre kaynağı, hazırlık rejimleri, GVHD profilaksisi, ATG ve TBI kullanımıyla PRES gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, aplastik anemi tanısı (Özellikle Fankoni Aplastik anemisi) ve MUD donör tipi bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. MUD donörden nakil yapılanlarda PRES gelişme riski yaklaşık 10,3 kat, aplastik anemi tanısı olanlarda ise 7,6 kat artmıştır. Fankoni aplastik anemisi, PRES için bağımsız ve anlamlı bir risk faktörü olup, bu hastalarda risk 6,8 kat artmıştır.

HKHN sonrası PRES gelişen hastalarda 2 yıllık sağkalım oranı %53.8 olarak bulunmuştur. Ölümünün büyük kısmı erken dönemde gerçekleşmiştir. Kontrol MRG'lerde 1-3 ay içinde hastaların %38.5'ünde tam radyolojik düzelleme sağlanmıştır.

**Sonuçlar:** PRES, pediatrik HKHN hastalarında multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir. MUD donör tipi ve Aplastik anemi (özellikle Fankoni tipi) tanısı en güçlü bağımsız risk faktörleridir. Akut hipertansiyon ve enfeksiyon varlığı klinik tabloyu tetikleyen temel unsurlardır. Erken tanı ve tetikleyici faktörlerin hızla kontrol altına alınması, mortalitenin azaltılması ve nörolojik tablonun geri döndürülmesi için kritiktir.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

## ■ Hematopoetik Kök Hücreler

SS-13

Referans Numarası: 147

### PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANILI ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: 13 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Deniz Koçak Göl<sup>1</sup>, Ebru Yılmaz<sup>2</sup>, Koray Dörterler<sup>1</sup>, Veysel Gök<sup>1</sup>, Alper Özcan<sup>1</sup>, Muhammet Ensar Doğan<sup>2</sup>, Hatice Eke Güngör<sup>3</sup>, Murat Cansever<sup>3</sup>, Ekrem Ünal<sup>4</sup>, Türkan Patroğlu<sup>5</sup>, Musa Karakükcü<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Kemik İliği Nakli Merkezi, Kayseri

<sup>2</sup>Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Kayseri

<sup>3</sup>Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Alerji Ve İmmünoloji Kliniği, Kayseri

<sup>4</sup>Medical Point Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Gaziantep

<sup>5</sup>Lösante Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, ankara

**Giriş-Amaç:** Primer immün yetmezlikler (PİY), güncel sınıflamada doğuştan bağışıklık bozuklukları (IEI) olarak adlandırılan, immün sistemin genetik defektleriyle gelişen; enfeksiyonlar, immün disregülasyon, malignite ve erken mortalite riski ile seyreden hastalık grubudur. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), PİY grubunda günümüzde tek küratif tedavi olmaya devam etmektedir. Son yıllarda, hazırlama rejimlerinde optimizasyonlar, destek tedavilerindeki ilerleme ve haploidentik nakil gibi alternatif donör seçeneklerinin yaygınlaşması ile nakil başarısı ve sağkalım oranlarında dünya genelinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Buna karşın, nakil öncesi enfeksiyonlar, organ disfonksiyonları, greft yetmezliği ve Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonlar halen önemli prognostik belirleyici ve mortalite nedenlerindedir. Bu çalışmanın amacı, KANKA Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2012-2025 yılları arasında pediatrik IEI uygulanan HKHN sonuçlarını; donör tipleri, klinik komplikasyonları, immün yapılanma süreci ve sağkalım verilerine odaklanarak tek merkez deneyimi olarak sunmaktır.

**Materyal- Metot:** Retrospektif tek merkezli çalışmada, 2012-2025 yılları arasında 128 IEI tanılı pediatrik hasta, 133 HKHN dahil edildi. Tanı ve sınıflama Uluslararası İmmünolojik Dernekler Birliği (IUIS) 2024 kriterlerine

göre yapıldı. Hastaların verilerine elektronik hastane veri tabanı ve hasta dosyalarından ulaşıldı.

**Bulgular:** Çalışmadaki 133 nakil analiz edildiğinde, ortalama nakil yaşı 27 (2-237) ay, cinsiyet dağılımı kız 55 (%41,4), erkek 78 (%58,6) olarak saptandı. Tanısal dağılımda en fazla kronik granüloematöz hastalığa (n:22, %16,5) nakil yapıldı. Donör seçiminde, tam uyumlu donörü olmayan hastalarda haploidentik donör kullanımı dikkat çekmekteydi. Tam uyumlu kardeş donör (MSD) 41 (%31), tam uyumlu aile içi donör (MFD) 12 (%9), tam uyumlu akraba dışı donör(MUD) 28 (%21), αβ T hücre depleasyonu 50 (%38) ve post-transplant siklofosamid ile yapılan haploidentik nakil için donör 2 (%2) idi. Myeloablatif hazırlama rejimi 92 (69,2%), azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi 23 (17,3%) hastaya verilirken 18 (13,5%) hastaya hazırlama rejimi uygulanmadı. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği 59 (%45,7), periferik kan 70 (%54,3) kullanıldı. CD34 hücre dozu median 9,35 (2,53-46,26) saptandı. MSD+MFD, MUD, αβ T hücre depleasyonu yapılan nakillerde miyeloid engraftmanı sırasıyla ortalama +14, 14, 11; trombosit engraftmanı +19, 18, 14. günlerde olup αβ T hücre depleyonlu nakillerde engraftmanlar istatistiksel olarak anlamlı daha erken gerçekleşti. Nakil komplikasyonlarında; tüm hasta grubunda venooklüzif hastalık (VOD) oranı %8,5, greft reddi % 12; akut GVHH %17, kronik GVHH %12 idi. MSD-MFD, MUD, αβ T hücre depleasyonu yapılan nakillerde greft rejeksiyon oranları; %5,8, %10,7, %20 olup anlamlı farklılık gösterdi. Akut GVHH oranları %5,7, %28,6, %21,7; kronik GVHH ise %7,7, %18,5, %13,3 saptandı. Akut GVHH; MUD ve haplo nakillerde MSD/MFD'ye göre daha yüksek bulundu. Üç yıllık sağkalım oranları, MSD/MFD'de %88,3 ile en yüksek sağkalım oranı gözlenirken, MUD'da bu oran %79,4 ve haploidentikte %76,2 idi. Tüm hasta grubu üç yıllık genel sağkalım oranı %85,1 saptandı. Gruplar arasında sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

**Sonuç:** Bu çalışma, IEI çocuklarda HKHN'nin, özellikle ağır enfeksiyon ve solunum yetmezliği gibi yüksek komorbiditeli hastalarda dahi hayat kurtarıcı bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Donör spesifik sonuçlarımız, tam uyumlu donörü olmayan vakalarda haploidentik naklin, kabul edilebilir rejeksiyon ve GVHH oranları ile deneyimli merkezlerde MSD-MFD sonuçlarına yakın başarıyla uygulanabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, İmmün yetmezlik, Hematopoetik kök hücre nakli

#### Kaynaklar

- 1) Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, Morio T, Picard C, Puel A, Rezaei N, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I, Tangye SG. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Hum Immun. 2025 Apr 15;1(1):e20250003.
- 2) Yıldırım A, Çeliksöy MH, Borte S, Güner ŞN, Elli M, Fişgin T, Özyürek E, Sancak R, Oğur G. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Patients in the Black Sea Region of Turkey. Turk J Haematol. 2017 Dec 1;34(4):345-349.
- 3) Arman Bilir Ö, Karaatmaca B, Ok Bozkaya I, Kanbur ŞM, Kaçar D, Metin A, Özbek NY. Haematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of immunity: A single centre experience. Scand J Immunol. 2025 Jan;101(1):e13431.
- 4) Dell'Orso G, Bagnasco F, Giardino S, Pierri F, Ferrando G, Di Martino D, Micalizzi C, Guardo D, Volpi S, Sabatini F, Miano M, Gattorno M, Dufour C, Faraci M. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity: 30-year single-center experience. Front Immunol. 2023 Feb 7;14:1103080.
- 5) Williams O. Hematopoietic cell transplantation for inborn errors of immunity: an update on approaches, outcomes and innovations. Curr Opin Pediatr. 2024 Dec 1;36(6):653-658.

## ■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

SS-14

Referans Numarası: 148

### ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ

Merve Tellioglu Tellioglu Sarıaslan, Ebru Yılmaz, Deniz Koçak Göl, Alper Özcan, Veysel Gök, Musa Karakükcü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

**Giriş ve Amaç:** Donör lenfosit infüzyonu (DLI), bir donörün periferik/kemik iliği kanından alınan lenfositlerin, aynı donörden kök hücre nakli yapılmış olan hastaya verildiği bir hücrel immünoterapi biçimidir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası; relapsın önlenmesi, relapsın tedavisi, kimerizmin artırılması, immün yapılanmanın hızlandırılması, viral enfeksiyonların tedavisi amacı ile kullanılabilir. DLI uygulamasını kısıtlayan en önemli nedenler ise aplazi ve graft versus host

hastalığı (GVHH)'dir (1). Bildirimizde, kliniğimizde HKHN sonrası DLI tedavisi uyguladığımız vakaların özelliklerini ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Nakli Merkezi'nde Ocak 2014-Ocak 2026 tarihleri arasında HKHN sonrası DLI yapılmış 0-18 yaş aralığındaki 85 hasta dahil edildi. DLI tedavisi alan hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya ortanca yaşı 77 (2–227) ay olan toplam 85 hasta (34 kız, 51 erkek) dahil edilmiş olup 305 kez DLI uygulandı. Donör lenfosit infüzyonu uygulanan hastaların %68'ine (%80) hematolojik malignite, %11'ine (%13) immün yetmezlik, %3'üne (%3,5) hemoglobinopati ve %3'üne (%3,5) metabolik hastalık nedeniyle hematopoetik kök hücre nakli yapılmıştı. Hastaların %49'una en sık tam uyumlu akraba vericiden (MSD/MFD), %31'ine haploidentik vericiden ve %20'sine tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) nakil gerçekleştirildi. Bu uygulamaların %131'unda dondurulmuş ürün (%43), %174'ünde ise taze ürün (%57) kullanıldı. İlk DLI uygulamasının nakil sonrası ortanca zamanı 71. gün olup, iki DLI uygulamasının en sık nedeni miks kimerizm (%39) iken, bunu profilaktik kullanım (%38), relaps (%15) ve viral enfeksiyon (%8) izledi. Endikasyon ve nakil tipine bağlı olarak değişimle birlikte, hastalara en az  $1 \times 10^5$  CD3<sup>+</sup> hücre/kg ve en fazla  $1 \times 10^7$  CD3<sup>+</sup> hücre/kg dozunda hücre infüzyonu gerçekleştirildi. Beş hastada DLI öncesinde GVHH öyküsü bulunmakla birlikte, DLI uygulaması sırasında bu hastalarda GVHH tamamen gerilemişti ve bu hastaların hiçbirinde DLI sonrasında GVHH nüksü gözlenmedi. DLI sonrası hastaların %7'sinde (%8) GVHH gelişirken, %8 hastada (%9) DLI ile ilişkilendirilen yan etkiler gözlemlendi. Bu yan etkiler arasında dört hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, iki hastada makülopapüler döküntü ve iki hastada sitopeni saptandı. DLI uygulaması 49 hastada (%58) tedavi sürecine olumlu katkı sağladı. Donmuş ve taze DLI ürünleri arasında tedavi hedefine ulaşma ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. DLI uygulanan hastalarda genel sağkalım oranı %74 olarak bulundu.

**Sonuç :** Donör lenfosit infüzyonu (DLI), hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan çocuk hastalarda kullanılan etkili bir hücre immünoterapi yöntemidir. Özellikle lösemilerde greft-versus-lösemi etkisini indükleyerek hastalık nüksünün önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Benign hastalıklar nedeniyle yapılan nakillerde, sıklıkla düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinin tercih edilmesine bağlı olarak miks kimerizm gelişebilmektedir. Bu durumlarda DLI, mevcut greftin immünojenik etkisini güçlendirerek greft reddinin önlenmesine katkı sağlayabilir. Ayrıca DLI, özellikle haploidentik nakillerde olmak üzere viral reaktivasyonların kontrolünde T hücre desteği sağlamak amacıyla da kullanılabilir. Dondurulmuş ürünlerde bulunan dimetil sülfoksit (DMSO)'nun potansiyel toksisitesi ve kriyoprezervasyon sürecinde hücre canlılığının azalabilmesi gibi faktörler, dondurulmuş ürünlerin etkinliğini ve güvenilirliğini etkileyebilmektedir. Özellikle düşük vücut ağırlığına sahip pediatrik hastalarda, MSD vericilerinden elde edilecek az miktardaki periferik kanın doğrudan DLI amacıyla kullanılması, aferez ve kriyoprezervasyon işlemleri için gerekli zaman ve maliyetin ortadan kaldırılması açısından avantaj sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Donör Lenfosit Infüzyonu, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Çocuk

#### Kaynaklar

- Swaminathan VV, Uppuluri R, Patel S, Sivashankaran M, Ravichandran N, Ramanan KM, Ramakrishnan B, Vaidyanathan L, Raj R. Safety and efficacy of fresh whole blood donor lymphocyte infusion in children. Bone Marrow Transplant. 2019 Nov;54(11):1892-1897. doi: 10.1038/s41409-019-0580-7.

## ■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

SS-15

Referans Numarası: 155

### İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ, 10 YILLIK DENEYİM

Ayşe Çiğdem Sivrice<sup>1</sup>, Funda Tayfun Küpesiz<sup>2</sup>, Elif Güler<sup>2</sup>, Osman Alphan Küpesiz<sup>2</sup>, Dilara Fatma Kocack Uygun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Isparta Şehir Hastanesi

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Abd

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji Abd

**Giriş:** Primer immün yetmezlikler (PİY), tedavi edilmediğinde erken mortaliteyle seyreden, yaşamı tehdit eden hastalıklardır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), bu hastalar için halen tek küratif tedavi seçeneği

olarak kabul edilmektedir. (1) Uluslararası serilerde, HKHN ile 5 yıllık sağkalım oranları %70–90'a ulaşmaktadır. (2) Bu çalışma, merkezimizde PİY tanısıyla HKHN uygulanan geniş bir pediatrik kohortta, hastalık alt gruplarına göre uzun dönem sağkalım sonuçlarını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

**Yöntem:** 2016 sonrası dönemde, PİY tanısıyla HKHN uygulanan 114 hastanın retrospektif verileri incelendi. Demografik özellikler, hastalık sınıflandırması, nakil özellikleri ve sağkalım sonuçları analiz edildi. Hastalıklar; ağır kombine immün yetmezlik (SCID), kombine immün yetmezlik, fagositik sistem bozuklukları, immün disregülasyon sendromları ve diğer doğuştan bağışıklık sistemi bozuklukları olarak gruplandırıldı; sağkalım bu alt gruplar temelinde karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 2.54 yıl (0.15–17.63) olup, %58.8'i erkekti. Dağılımı; SCID %27.2 (n=31), fagosit hastalıkları %22.8 (n=26), immün disregülasyon %22.8 (n=26), kombine immün yetmezlik %21.9 (n=25), diğer doğuştan bağışıklık sistemi bozuklukları %2.6 (n=3), T regülatuar hücre defekti %1.8 (n=2) ve predominant antikor eksikliği %0.9 (n=1) şeklindeydi.

Merkezi tüm PİY kohortunda 5 yıllık genel sağkalım % 68.7 olup, çok merkezli uluslararası serilerle karşılaştırılabilir düzeydedir. (4,5) Hastalık alt gruplarına göre 5 yıllık sağkalım oranları; fagositik bozukluklar %87.1, immün disregülasyon %81.8, kombine immün yetmezlik %60.2, SCID %52.7'dir.

SCID ve kombine immün yetmezlik gruplarındaki daha düşük sağkalım, literatürde de vurgulanan ileri yaşta nakil ve aktif enfeksiyon yükünün olumsuz etkisiyle uyumludur. (1,5) Graft-versus-host hastalığı (GVHH) en sık SCID grubunda izlendi; tüm hastalık gruplarında akut GVHH, kronik GVHH'den daha sık gözlemlendi; bu durum PİY serilerindeki GVHH paternleriyle benzerdir. (5,6)

**Sonuç:** Bu tek merkez deneyimi, PİY'de HKHN'nin kür sağlayabilen etkin bir tedavi olduğunu ve sağkalım sonuçlarımızın uluslararası verilerle karşılaştırılabilir düzeyde bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, özellikle SCID ve kombine immün yetmezlik gruplarında daha düşük sağkalım oranları, literatürle uyumlu olarak erken tanı ve zamanında naklin kritik önemini vurgulamaktadır.

Bu veriler, ülkemizde PİY alanında erken tanı, nakil, enfeksiyon kontrolü üçlüsünü merkezine alan ulusal stratejilerin, özellikle SCID ve kombine immün yetmezlikli çocuklarda sağkalımı belirgin ölçüde iyileştirebileceğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kök Hücre Nakli, Primer İmmün Yetmezlik, GVHD

#### Kaynaklar

- Castagnoli R, Delmonte O, Calzoni E, & Notarangelo L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. Frontiers in Pediatrics, 7. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00295
- Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med. 2014;371(5):434-446. doi:10.1056/NEJMoa1401177
- Bilir, Ö., Karaatmaca, B., Bozkaya, İ., Kanbur, Ş., Kaçar, D., Metin, A., & Özbek, N. (2025). Haematopoietic stem cell transplantation in children with inborn errors of immunity: A single centre experience. Scandinavian Journal of Immunology, 101. https://doi.org/10.1111/sji.13431
- Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better?. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):602-10.e111. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.015
- Lankester AC, Neven B, Mahlaoui N, et al. Hematopoietic cell transplantation in severe combined immunodeficiency: The SCETIDE 2006-2014 European cohort. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(5):1744-1754.e8. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.017
- Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. J Clin Immunol. 2021;41(8):1865-1877. doi:10.1007/s10875-021-01112-5

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-16

Referans Numarası: 67

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFTMAN SENDROMUNUN ÖNGÖRÜLMESİNDE EASIX SKORU**

Abdülkadir Erçalışkan<sup>1</sup>, Nazende Karaka<sup>2</sup>, Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu Katı<sup>3</sup>, Tuba Özkan Tekin<sup>4</sup>, Umut Yılmaz<sup>2</sup>, Deniz Özmen İbiş<sup>4</sup>, Ayşe Salihoğlu<sup>4</sup>, Ahmet Emre Eşkazan<sup>4</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>4</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi – Eskişehir Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bd., Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi- cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad., İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Silivri Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bd., Silivri, İstanbul

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi- cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad., Hematoloji Bd., İstanbul, Türkiye

**Amaç:** Engraftman sendromu (ES), hematopoeitik kök hücre nakli sonrası (KHN) erken dönemde gelişen ve endotelial disfonksiyonla ilişkili inflamatuvar bir komplikasyondur. Endotelial Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX), rutin laboratuvar parametrelerinden hesaplanan ve endotelial hasarı yansıtan pratik bir biyobelirteçtir (1). EASIX skorunun Allojenik KHN ve CAR-T tedavilerindeki yeri farklı çalışmalarda değerlendirilmiş olup otolog KHN' deki inflamatuvar süreçleri predikte etme gücü yeterli kadar değerlendirilmemiştir (1-5). Bu çalışmada, OKHN sonrası ES gelişimini öngörmeye EASIX skorunun farklı zaman noktalarındaki anlamlılığını ve sınır değerlerini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmaya Spitzer Kriterleri' ne göre ES tanısı alan 39 hasta (%28.1) ve ES gelişmeyen 100 hastalık kontrol grubundan oluşan 139 otolog KHN hastası dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik veriler dışında kreatinin, LDH ve trombosit değerleri EASIX skoru hesaplaması için nakil hazırlık rejimi başlangıcında, nakil gününde ve takip eden 15 gün süreyle kaydedildi. ES grubunun EASIX skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve EASIX skorunun ES gelişimini öngörmeye kullanılabilecek bir sınır değeri gösterip göstermediği analiz edildi.

**Bulgular:** Kohortun medyan tanı yaşı 53 (18–74), medyan nakil yaşı 55 (19–75) idi. 52 hasta (%37,4) kadın, 87 hasta (%62,6) erkekti. Yaş, cinsiyet, alta yatan tanı ve hazırlık rejimi ile ES gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). EASIX skorları, ES grubunda hazırlık rejimi günü, nakil sonrası 7., 12. ve 14. günlerde, kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti (p<0,05). Ancak ölümsüz zaman yanlılığı gelişmemesi için hazırlık rejimi günü EASIX skoru, vaka sayısı düşüklüğü nedeniyle 12. (n=9) ve 14. Gün (n=1) EASIX skorları ileri analizlerden çıkarılmıştır. Nakil sonrası 7. Günde ölçülen EASIX skorunun ES gelişimini öngörmeye anlamlı olduğu, sınır değeri olarak 5 aldığı ayırt edici gücü olduğu saptandı (AUC: 0,652; %95 GA: 0,536–0,769; p=0,018). EASIX7 >5 olan hastalarda ES gelişme riski, ≤5 olanlara göre 4 kat daha yüksek izlendi (OR: 4,06; p=0,003) (Tablo 1).

**Sonuç:** Ototolog KHN sonrası erken dönemde ölçülen EASIX skoru, özellikle nakil sonrası 7. günde, engraftman sendromu gelişimini öngörmeye anlamlıdır. EASIX7 için >5 sınır değeri, ES riskinde belirgin artış ile ilişkilidir ve endotelial hasarın patogenezdaki rolünü desteklemektedir. Kolay uygulanabilir ve maliyetsiz bir indeks olan EASIX, otolog KHN hastalarında erken risk sınıflamasında kullanılabilir. Bulguların, daha geniş ve prospektif çalışmalarda doğrulanması, EASIX skorunun klinik uygulamadaki yerini netleştirecektir.

**Anahtar kelimeler:** EASIX, Engraftman Sendromu, Kök Hücre Nakli, Transplantasyon

**Kaynaklar**

- Luft T, Benner A, Terzer T, et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(3):553–561. doi:10.1038/s41409-0190703-1
- Luft T, Dreger P, Radujkovic A. Endothelial cell dysfunction: a key determinant for the outcome of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2326–2335.
- Pedraza A, Salas MQ, Rodríguez-Lobato LG, et al. EASIX score correlates with endothelial dysfunction biomarkers and predicts risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(2):187.e1–187.e12. doi:10.1016/j.jctc.2023.11.016
- Gavrilaki E, Tzannou I, Batsis I, et al. EASIX and m-EASIX predict severe cytokine release syndrome and overall survival after CAR T-cell therapy. *Blood Vessels Thrombosis Hemostasis.* 2024;1(4):100025.
- Tolosa-Ridao C, Cid J, Rodríguez-Lobato LG, et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) to predict engraftment syndrome after autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma: a single center experience. *Leuk Lymphoma.* 2025;66(14):2624–2632.

**Tablo 1.** EASIX7 ile ES Gelişimi Arasındaki İlişki

EASIX7	ES (+)	ES (-)	OR	%95 GA	p
≤ 5	12	47	Ref.		
> 5	27	18	4,06	1,61–10,23	0,003

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-17

Referans Numarası: 69

**OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFTMAN SENDROMU: SIKLIK, RİSK FAKTÖRLERİ VE EASIX SKORUNUN PREDİKTİF ROLÜ**

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

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Ototolog kök hücre nakli mortalite ve morbidite riski düşük bir tedavi yöntemi olmasına karşın erken post-transplant dönemde gelişen inflamatuvar komplikasyonlar klinik seyri etkileyebilmektedir. Engraftman sendromu (ES), nötrofil toparlanması sırasında ortaya çıkan enfeksiyon dışı ateş ve kapiller kaçak bulguları ile karakterize önemli bir inflamatuvar bir sendromdur (1–4). Tanısal kriterlere rağmen bildirilen insidans geniş bir aralıkta değişmektedir (1,5,6). Engraftman Sendromu patogenezinde sitokin salınımı ve endotelial hasarın rol oynadığı düşünülmekte, bu bağlamda endotel aktivasyonunu yansıtan EASIX skoru potansiyel bir prediktif belirteç olabilir.

**Yöntem:** Bu tek merkezli retrospektif çalışmaya 2015–2025 yılları arasında OKHN uygulanan erişkin MM, HL ve NHL hastaları dahil edildi. ES tanısı Maiolino kriterlerine doğrulandı. Demografik ve klinik veriler kaydedildi; Transplantasyon parametreleri ve tedavi özellikleri değerlendirildi, ferritin, CRP ve EASIX skorları hazırlık rejimi öncesi, nakil günü ve nakil sonrası 7. ve 14. günlerde hesaplandı. Nötrofil engraftmanı kinetiği nötrofil sayısının en düşük olduğu günden engraftmana kadar geçen süre olarak tanımlandı. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) hesaplandı. Risk faktörleri lojistik regresyon, sağkalım analizleri Kaplan–Meier ve Cox yöntemleri ile test edildi.

**Bulgular:** Toplam 303 hastanın 43'ünde (%14,2) ES gelişti. Klinik ve transplantasyon özellikleri açısından gruplar benzerdi. Hazırlık rejimi öncesi inflamatuvar parametreler ve EASIX skorları arasında fark saptanmadı. Buna karşın, nakil günü EASIX skoru ES gelişen hastalarda daha yüksekti (p=0,019). Ham EASIX skoru lojistik regresyon ile anlamlı bulunmazken, log-dönüştürülmüş EASIX skoru ES gelişimi ile ilişkiliydi (OR: 1,399; %95 GA: 1,033–1,894; p=0,030). ROC analizinde ayırt edicilik AUC=0,612 sınırında saptandı. Nötrofil engraftman kinetiği benzer olmakla birlikte ES gelişen hastalarda antibiyotik kullanım süresi daha uzun ve ağır diyare oranı daha yüksekti (p<0,001). ES gelişimi PFS ve OS ile ilişkili bulunmadı.

**Tartışma-Sonuç:** Engraftman Sendromu, erken dönem morbiditeyi artıran önemli bir inflamatuvar komplikasyondur. Nakil günü log-EASIX değerinin ES ile ilişkisi, hazırlık rejiminin oluşturduğu akut inflamatuvar ve endotelial stresin klinik yansıması olduğunu düşündürmektedir. EASIX tek başına güçlü bir prediktör olmamakla birlikte, inflamatuvar yükü yansıtan yardımcı bir belirteç olarak erken risk değerlendirmesinde kullanılabilir. Engraftman sendromunun erken tanınması ve zamanında başlanan kortikosteroid tedavisi daha komplike klinik tabloların gelişimini önleyebilir.

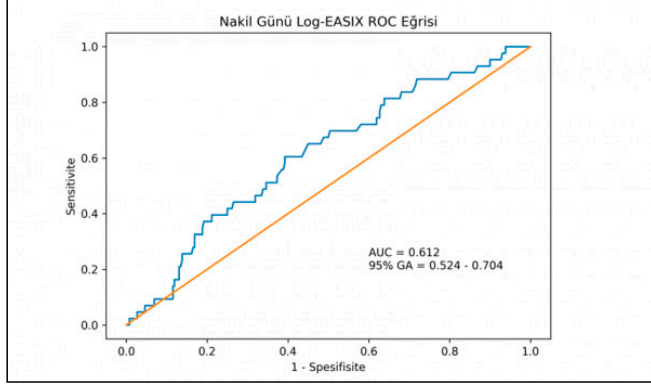
**Anahtar kelimeler:** Ototolog Kök Hücre Nakli, Engraftman Sendromu, Myelom, Lenfoma, EASIX

**Kaynaklar**

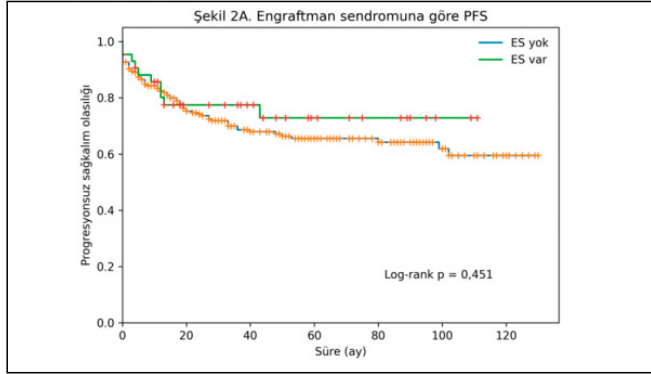
- Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*2001;27(9):893-8.
- Carreras E, Fernández-Avilés F, Silva L, Guerrero M, Fernández de Larrea C, Martínez C, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and risk factors in a large series from a single center. *Bone Marrow Transplant.*2010;45(9):1417-22.
- Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. *Biol Blood Marrow Transplant.*2015;21(12):2061-8.
- Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(1):175-82.

- Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. Bone Marrow Transplant.2003;31(5):393-7.
- Luft T, Benner A, Terzer T, Jodele S, Dandoy CE, Storb R, et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):553-61
- Tolosa-Ridao C, Cid J, Rodríguez-Lobato LG, Charry P, Mateos JM, Moreno-Castaño AB, et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) to predict engraftment syndrome after autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. A single center experience. Leuk Lymphoma.2025;66(14):2624-32

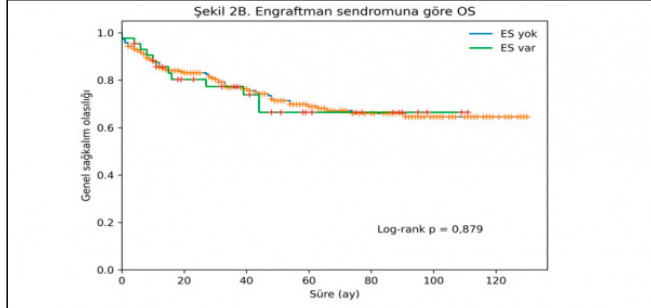
**Nakil günü log-EASIX skorunun engraftman sendromunu öngörmedeki ROC analizi**



**Engraftman sendromuna göre progresyonsuz sağkalm (PFS) Kaplan–Meier eğrileri (log-rank p = 0,451)**



**Engraftman sendromuna göre genel sağkalm (OS) Kaplan–Meier eğrileri (log-rank p = 0,879)**



**Tablo 1.** Engraftman Sendromu Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Klinik, Nakil ve Nakil Sonrası Klinik Seyir Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Engraftman Sendromu Yok (n=260)	Engraftman Sendromu Var (n=43)	p değeri
Yaş, ortalanca (ÇAA)	58 (49–64)	59 (54–64)	0,512
Cinsiyet, n (%)			0,372
Kadın	120 (46,2)	23 (53,5)	
Erkek	140 (53,8)	20 (46,5)	
Tanı, n (%)			0,574
Multipl miyelom	139 (53,5)	21 (48,8)	
Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma	121 (46,5)	22 (51,2)	
HCT-Cl, ortalanca (ÇAA)	1 (0–2)	1 (0–2)	0,476
Nakil öncesi hastalık yanıtı, n (%)			0,571
Tam yanıt	106 (40,8)	21 (48,8)	
Kısmi yanıt	113 (43,5)	17 (39,5)	
Progresif hastalık	41 (15,8)	5 (11,6)	
Hazırlık Rejimi Öncesi Alınan Tedavi sıra sayısı, ortalanca (ÇAA)	1 (1–2)	2 (1–2)	0,724
Mobilizasyon yöntemi, n (%)			0,879
G-CSF	154 (59,2)	26 (60,5)	
G-CSF + pleriksaför	106 (40,8)	17 (39,5)	
İnfüze edilen CD34+ hücre dozu ( $\times 10^6$ /kg), ortalanca (ÇAA)	4,59 (4,00–5,00)	4,37 (4,00–5,00)	0,513
Hazırlık rejimi, n (%)			0,821
Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup>	68 (26,2)	8 (18,6)	
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	40 (15,4)	9 (20,9)	
VelMel	31 (11,9)	4 (9,3)	
BEAM	78 (30,0)	13 (30,2)	
TEAM	25 (9,6)	5 (11,6)	
Diğer	18 (6,9)	4 (9,3)	
Hazırlık rejimi öncesi ferritin düzeyi (ng/mL), ortalanca (ÇAA)	175,5 (56,3–403,3)	188,0 (73,0–457,0)	0,312
Hazırlık rejimi öncesi C-reaktif protein düzeyi (mg/L), ortalanca (ÇAA)	5,5 (3,0–15,1)	4,6 (3,0–13,7)	0,979
Hazırlık rejimi öncesi EASIX skoru, ortalanca (ÇAA)	0,80 (0,50–1,26)	0,96 (0,58–2,03)	0,118
Nakil günü EASIX skoru, ortalanca (ÇAA)	1,46 (0,75–3,25)	2,35 (1,11–5,20)	0,019
Nakil sonrası 7. gün EASIX skoru, ortalanca (ÇAA)	3,48 (2,23–6,52)	4,65 (2,66–8,20)	0,102
Nakil sonrası 14. gün EASIX skoru, ortalanca (ÇAA)	3,78 (2,33–6,24)	4,32 (2,12–8,79)	0,768
Nötrofil en düşük gün, ortalanca (ÇAA)	6 (4–7)	5 (3–6)	0,204
Nötrofil engraftman günü, ortalanca (ÇAA)	11 (11–12)	11 (10–12)	0,375
Nötrofil en düşük günden engraftmana kadar geçen süre (gün), ortalanca (ÇAA)	6 (4–8)	6 (4–9)	0,282
Nakil sonrası G-CSF kullanım süresi (gün), ortalanca (ÇAA)	8 (7–10)	8 (7–10)	0,635
Trombosit engraftman günü, ortalanca (ÇAA)	13 (12–16)	14 (13–16)	0,125
Nakil sonrası antibiyotik kullanım süresi (gün), ortalanca (ÇAA)	8 (5–12)	12 (9–15)	<0,001
Ağır diyare (grade 3–4), n (%)	60 (23,1)	21 (48,8)	<0,001

**Tablo 2.** Engraftman sendromu gelişimi için tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek Değişkenli Analiz OR	95% GA	p değeri
EASIX (Nakil Günü)	1,014	0,971–1,059	0,523
Log EASIX (Nakil Günü)	1,399	1,033–1,894	0,030

## TEK GÜN VE BÖLÜNÜMÜŞ DOZ MELFALAN HAZIRLIK REJİMİNİN TOKSİSİTE PROFİLİ VE ENGRAFTMAN ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ceren Uzunoğlu Güren<sup>1</sup>, Derya Demirtaş<sup>3</sup>, Ezel Elgün<sup>2</sup>, Elif Suyan<sup>3</sup>, Bilal Aygün<sup>3</sup>, Didar Yanardağ Açık<sup>2</sup>, Vildan Özkocaman<sup>2</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>2</sup>, Asu Fergün Yılmaz<sup>1</sup>, Ayşe Tülin Tuğlular<sup>4</sup>, Işık Atagündüz<sup>1</sup>, Tayfur Toptaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup>Adana Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>Acıbadem Fulya Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Ototog kök hücre nakli (OKHN) öncesi uygulanan yüksek doz melfalanın (YDM) tek gün veya iki güne bölünmüş doz şeklinde verilmesinin optimal uygulama şeması net değildir. Bu çalışmada, tek gün ve bölünmüş doz YDM uygulamalarının toksisite profili, engraftman kinetiği ve sağkalm sonuçları üzerine etkileri karşılaştırıldı.

**Yöntem:** 2016–2026 yılları arasında üç merkezde YDM ile OKHN uygulanan multipl miyelom hastaları retrospektif olarak değerlendirildi. Tek gün (200 mg/m<sup>2</sup>) ve bölünmüş doz (100 mg/m<sup>2</sup> × 2 gün) uygulanan hastalar 1:1 oranında propensity score matching (yaş, cinsiyet, ECOG, ISS evresi, renal fonksiyon) ile eşleştirildi. Primer sonlanım noktası ≥3. derece gastrointestinal (GI) toksisite (mukozit ve/veya diyare) idi. Engraftman süreleri, +90. gün yanıt oranları, progresyonsuz sağkalm (PFS) ve genel sağkalm (OS) analiz edildi.

**Bulgular:** Toplam 202 hasta (101 tek gün, 101 bölünmüş doz) analiz edildi. Tek gün uygulama grubunda ciddi GI toksisite anlamlı derecede daha düşüktü (%19,8 vs %36,6; p=0,012) ve bu fark özellikle ≥3. derece diyare azalmasına bağlıydı. Renal ve hepatik toksisiteler de tek gün grubunda daha az görüldü. Herhangi derecede mukozit tek gün grubunda daha sık olmakla birlikte çoğunlukla düşük dereceliydi.

Başlangıçta nötrofil ve trombosit engraftmanı bölünmüş doz grubunda daha erken gözlemlendi; ancak çok değişkenli analizlerde bu farkın doz şemasından ziyade melfalan ile kök hücre infüzyonu arasındaki 48 saatlik aralığa bağlı olduğu gösterildi. 48 saatlik infüzyon aralığı, daha hızlı hematolojik toparlanmanın bağımsız belirleyicisi olarak saptandı.

+90. gün yanıt oranları, OS ve PFS açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Sağkalm sonuçları modern otolog nakil serileri ile uyumlu ve melfalan uygulama şemasının uzun dönem hastalık kontrolünü etkilemediği görüldü.

**Sonuç:** Tek gün yüksek doz melfalan uygulaması, bölünmüş doza kıyasla daha iyi bir güvenilirlik profili sunmakta ve hastalık kontrolünden ödün vermemektedir. Engraftman kinetiği üzerinde belirleyici faktör doz şeması değil, melfalan–infüzyon aralığıdır. Bu bulgular, nakil sonuçlarının optimize edilmesinde zamanlamanın modifiye edilebilir kritik bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Yüksek doz melfalan, otolog kök hücre nakli

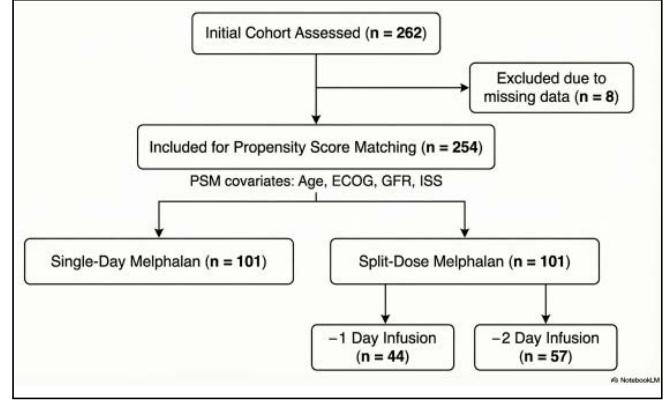
### Kaynaklar

Lawasut P, Wudhikarn K, Kijrattanakul P, Chaiyapan U, Polprasert C, Uaprasert N, et al. Effect of high dose melfalan administration schedule: comparison between 1-day and 2-day dose for myeloma conditioning regimen. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15:e131-e2.

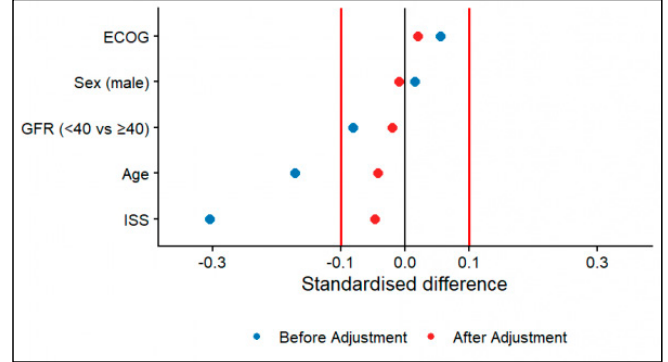
Aydin M, Tang MW, Wongergem M, de Leeuw DC, Wegman JJ, Biemond BJ, et al. High-dose melfalan in 1 day versus over 2 days followed by autologous stem cell transplantation as consolidation treatment in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2021;138:3944.

Parmar S, Bookout R, Shapiro J, Tombleson R, Perkins J, Kim J, et al. Comparison of 1-day vs 2-day dosing of high-dose melfalan followed by autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(6):761-6.

### Hasta seçimi ve çalışma akış diagramı



### Eğilim Skoru Eşleştirme Modeli



### Toksisite profili karşılaştırması

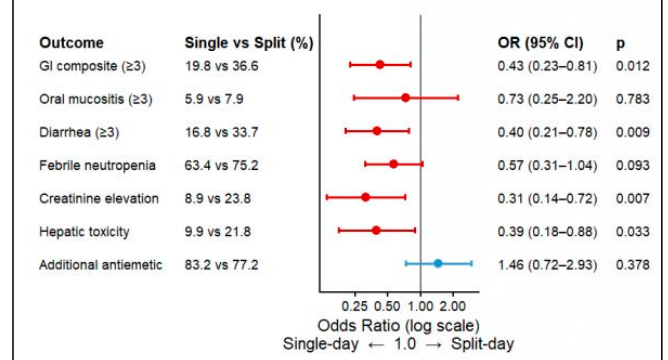


Table 1. Hastaların Özellikleri

Özellikler	Tek Gün (n=101)	Bölünmüş Doz (n=101)	SMD
Yaş	59 (52-63)	58 (51-64)	0.04
Cinsiyet (erkek)	65 (64.4)	64 (63.4)	0.01
ECOG-PS (<2)	98 (97)	96 (95.1)	0.07
GFR <40 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	24 (23.8)	26 (25.7)	0.01
Tanıda ekstremiteler hastalık	18 (17.8)	4 (3.9)	0.12
Myelom tipi (IgG)	52 (51.5)	51 (50.5)	0.009
ISS (I-II)	63 (62.4)	64 (63.4)	0.02
Tedavi seri sayısı	1 (1-3)	1 (1-3)	0.13
Nakil öncesi ≥VGPR	52 (51.5)	76 (75.2)	0.24
Median infüze edilen hücre (x10 <sup>6</sup> /kg CD34+ hücre)	4.6 (2.7-10.3)	5.08 (3.1-10.2)	0.42

Table 2. Eşleşmiş kohortta engraftman kinetikleri ve erken transplant sonuçları

Transplant ilişkili değişkenler	Tek Gün (n=101)	Bölünmüş Doz (n=101)	p
Nötrofil Engraftman median (aralık)	12 (9-18)	11 (6-33)	<0.001
Platelet Engraftman median (aralık)	13 (9-30)	11 (8-33)	<0.001
Hospitalizasyon, median (aralık)	25 (15-58)	24 (12-56)	0.13

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-19

Referans Numarası: 104

**MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE DEPOLAMA STRATEJİLERİNİN KLİNİK VE EKONOMİK ANALİZİ: İKİNCİ NAKİL GEREKLİ Mİ, YOKSA KAYNAK İSRAFI MI?**

Ali Ahadzade, Güldana Zulfaliyeva, Deniz Özmen İbiş, Umur Yılmaz, Ayşe Salihoğlu, Ahmet Emre Eşkazan, Muhlis Cem Ar, Tuğrul Elverdi

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

**Giriş ve Amaç:** Ototolog kök hücre nakli (OKHN) için uygun olan hastalar indüksiyon tedavisi sonrasında OKHN'e yönlendirilir. Konsolidasyon amaçlı OKHN öncesi, nüks durumunda kurtarma nakli amacıyla kullanılmak üzere rutin olarak iki nakillik kök hücre toplanması son yıllara kadar yaygın bir pratik olarak görülmekteydi. Ancak modern tedavi seçeneklerinin artmasıyla bu "yedek" hücrelerin kullanım oranı sorgulanmaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde toplanan hastaların kullanım oranlarını, nüks dinamiklerini, gereklilik halinde ikinci nakil kararı verildiğinde mobilizasyon yapılabilirliğini ve bu sürecin maliyet-etkinliğini analiz etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde takipli, OKHN yapılan 99 MM hastasının verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 46'sı ilk OKHN öncesi iki nakillik hücre toplanılan hastalar, diğer 43 hasta ise ikinci kez OKHN kararı verildikten sonra yeniden mobilizasyon yapılan hastalar. İki nakillik hücre toplanan hastaların toplam torba sayıları, DMSO miktarları, ikinci nakil durumları ve nüks zamanlamaları (erkek: <3 ay, geç: 18-36 ay) kaydedildi.

**Bulgular:** İlk 46 hastalık grubun 43'ünde (%93,5) toplanan "ikinci nakillik" hücrelerin henüz kullanılmadığı saptanmıştır. İkinci nakil gerçekleşme oranı sadece %6,5 (n=3) olarak izlenmiştir. Toplamda 378 torba hücre toplanmış olup, bunların 162'si (%43) halen atıl olarak depolanmaktadır. Bu hücreler median 2 gün (1-5) içinde toplanmıştır. 13 hastada yeterli hücre toplanamadığından ikinci kez mobilizasyon yapılmıştır. İkinci nakli yapılmayan gruptaki hastaların %20'sinde (n=9) nüks geliştiği ve bu hastaların tamamının nüks sonrası ileri basamak tedavilere geçtiği, dolayısıyla saklanan hücrelerin klinik kullanım şansının ortadan kalktığı görülmüştür. Toplamda yaklaşık 632.4 ml DMSO'nun atıl torbalarda depolandığı hesaplanmıştır. İkinci grupta 43 hastalık kurtarma OKHN için yeniden mobilizasyon denenen hastalar arasında üç hastada mobilizasyon başarısızlığı görüldü. Geriye kalan 41 hastanın hepsinde başarılı mobilizasyon sonrası kurtarma OKHN uygulanmıştır. Bunlardan 11 hasta uzun süreli (22-146 ay) Lenalidomid idamesi veya tedavisi sonrası mobilizasyonda başarılı olanlar idi. Hastaların iki nakil arasında geçen süresi bu grupta median 53 ay (21-172) idi.

**Tartışma ve Sonuç:** Merkezimizdeki veriler, literatürdeki %15-25'lik kullanım oranlarının altındadır [1] ve bu durum her hasta için rutin "iki nakillik" toplama stratejisinin güncelliğini yitirdiğini göstermektedir. Eski yıllarda nüks hastalarda ikinci nakil neredeyse tek seçenek olsa da güncel tedaviler ile ilk sıralardaki yerini kaybetmiştir. Özellikle erken nüks eden veya lenalidomid idamesi altında ilk 36 ay içinde nüks eden grupta hücrelerin atıl kalma oranı daha yüksektir. İkinci nakil ya kurtarma amacıyla ya da tandem nakil olarak planlanabilir [2], [3]. Merkezimizde de iki nakillik hücre toplanan ve ikinci nakil yapılan üç hastanın ikisini tandem nakil olan hastalar oluşturmaktaydı. Kurtarma OKHN ise özellikle düşük riskli hastalarda hala sağkalım üzerinde avantajını korumaktadır [4]. Bu grup nakil dirençli olarak kabul edilmektedir. Fakat buna rağmen bu hücreler hasta vefat edene kadar imha edilmemektedir. Bu durum hem ciddi bir tıbbi malzeme maliyetine hem de laboratuvar iş yükü ve depolama alanı israfına yol açmaktadır. Diğer taraftan ikinci OKHN yapılan 41 hastalık diğer gruba baktığımızda hatta uzun süren Lenalidomid ve Daratumumab tedavisi sonrası bile başarılı mobilizasyon sağlanabilmekte olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan baktığımızda aslında her hastada iki nakillik hücre toplama gerekmeyebilir. Son dönemde toplanan ve atıl kalan bu hücrelerin hücresel tedaviler öncesi veya sonrasında kullanılmasına dair çalışmalar yapılmaktadır[5]. Sonuç olarak, hücre toplama hedeflerinin hastanın risk profiline göre kişiselleştirilmesi, merkezlerin maliyet yönetimini ve operasyonel verimliliğini önemli ölçüde artıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** MM-Multipl Myelom, OKHN-Ototolog Kök Hücre Nakli

Tablo 1

Parametre	Değer
Toplam Hasta Sayısı	46
İkinci Nakil Gerçekleşen	3 (%6,5)
Nüks Eden (Nakil Şansı Kayıp)	9 (%19,6)
Toplam Toplanan Torba	378
Bekleyen Torba	162 (%43)
Toplam DMSO Miktarı	1475.7 ml
Kalan DMSO Miktarı	632.4 ml

■ Multipl Myelom

SS-20

Referans Numarası: 123

**YAŞLI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN FAYDALARI**

Celal Acar, Seçkin Çağırğan

İzmir Ekonomi Üniversitesi, Medical Point Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Multipl myelom (MM) hastalarının prognozu, özellikle son on yılda belirgin şekilde iyileşmiş olup, MM hastaları artık her zamankinden daha uzun yaşamaktadır [1]. Yeni hedefe yönelik ajanların, immünoterapinin ve otolog kök hücre naklinin (OKHN) artan kullanımını nedeniyle myeloma bağlı ölümlerde anlamlı bir azalma görülmüştür. Ancak bu fayda tüm hasta gruplarında eşit şekilde gözlenmemektedir. Özellikle  $\geq 75$  yaşındaki yaşlı myelom hastalarında myeloma bağlı ölüm oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu (%51,5) bildirilmiştir [2]. Geleneksel olarak OKHN, tolerabilite endişeleri ve yaşlı hastalarda artmış toksisite ile buna bağlı nakil ilişkili morbidite ve mortalite riski nedeniyle daha genç hastalara önerilmiştir.

**Amaç:** İleri yaşlı MM hastalarında OKHN'nin güvenle uygulanabildiğini, genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı iyileşme sağladığını göstermeyi amaçladık.

**Yöntem:** Kliniğimizde nisan 2013- eylül 2025 tarihleri arasında MM tanısıyla OKHN uygulanmış  $\geq 70$  yaş hastalar değerlendirildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26.0 ve R 4.2.3 yazılımları kullanıldı.

**Bulgular:** MM tanısıyla OKHN uygulanmış 70 yaş ve üzeri 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %34,3'ü kadın, %65,7'si erkekti. Tanıdan nakile geçen süre median 5 (3-25) aydı. Hastaların %20'si yüksek riskli, %68,6'sı standart riskliydi. Nakil öncesinde hastaların %40'ı  $\geq$ VGPR yanıtliydi. OKHN anında median yaş 71(70-79) idi. Sadece 2 hastada g-csf ile mobilizasyon başarısızlığı gelişmesi nedeniyle plerixafor kullanıldı. Hastaların %45,7'sinde 140 mg/m<sup>2</sup>, %25,7'sinde 200 mg/m<sup>2</sup> dozunda melfalan ile hazırlık rejimi uygulandı. Medyan  $5,62 \times 10^6$  (4,29-24,17x10<sup>6</sup>) CD34+ kök hücre infüzyonu yapıldı. Nakil sonrası hastaların %68,6'sında  $\geq$ VGPR yanıt elde edildi. Nakil sonrası izlem median 41 (1-150) aydı. Medyan OS ve PFS sırasıyla 88, 5 ay (%95 CI 26,1-150,9) ve 17 ay (%95 CI 3,6-30,4), 3 yıllık OS ve PFS ise sırasıyla %74,5 (%95 CI %6-89) ve %21,7 (%95 CI %8-35,4) saptandı. 1 ve 3 yıllık non-relaps mortalite (NRM) ise %0 (%95 CI %0-12) ve %3,6 (%95 CI %0,2-17) bulundu. Transplant ilişkili mortalite (TRM) oranı %0'dı. Hastaların %22,7'si nüks nedeniyle kaybedildi.

**Tartışma:** Kök hücre nakli uygulanan 70 yaş ve üzerindeki hastalara ilişkin prospektif veriler sınırlıdır. Klinik çalışmalardan 70 yaş üzerindeki hastaların dışlanması nedeniyle bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, büyük ölçüde retrospektif analizlerle dayanmaktadır. Bu konuda yapılan retrospektif analizlerden biri Mayo Clinic tarafından bildirilmiştir. Merkezlerinde son 15 yıl içinde OKHN uygulanmış 75 yaş ve üzerindeki 46 MM hastası değerlendirilmiştir. İlk 100 gündeki nakil ilişkili mortalite %2 olup, bir hasta kardiyak aritmi nedeniyle kaybedilmiştir. Tüm kohort için median PFS 33 ay, median OS ise 82 ay olarak bildirilmiştir [3].

Bashir ve arkadaşları [4], MD Anderson Cancer Center'da OKHN uygulanmış  $\geq 75$  yaş 72 hastayı içeren benzer bir retrospektif çalışma gerçekleştirmiştir. Bir yıllık relaps dışı mortalite %1 (pnömoni nedeniyle bir hasta kaybı) olarak bulunmuştur. Medyan PFS 31,4 ay, median OS ise 72 ay olarak rapor edilmiştir [4]. Bizim verilerimiz de, literatürde OKHN yapılmayan grup ile kıyaslandığında OKHN ile belirgin sağkalım avantajı sağlandığını

desteklemektedir. Bu veriler açıkça göstermektedir ki yaş tek başına sınırlayıcı bir faktör değildir ve mümkün olduğunda en iyi sağkalım sonuçlarını elde etmek için OKHN uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, Ototog Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Yaşlı Kaynaklar

1. Joseph N, Kaufman J, Dhodapkar M, et al. Long-term follow-up results of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone induction therapy and risk-adapted maintenance approach in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38:1928.
2. Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN Guidelines Insights: multiple myeloma, version 3. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14:389–400.
3. Vaxman I, Visram A, Kumar S, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients aged 75 treated with novel agents. *Bone Marrow Transplant.* 2020;56:1144–1150.
4. Bashir Q, Chamoun K, Milton DR, et al. Outcomes of autologous hematopoietic cell transplantation in myeloma patients aged  $\geq 75$  years. *Leuk Lymphoma.* 2019;60:3536–3543

## ■ Lenfoma

SS-21

Referans Numarası: 138

### OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA MOLEKÜLER ALT TIPLERİN KLİNİK VE PROGNOSTİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Senem Maral<sup>1</sup>, Mihriban Yıldırım<sup>2</sup>, Süreyya Yiğit Kaya<sup>1</sup>, Hüseyin Saffet Beköz<sup>1</sup>, Olgu Erkin Çınar<sup>1</sup>, Ali Yiğit Erkoç<sup>3</sup>, Muzaffer Keklik<sup>2</sup>, Leyla Gül Kaynar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi Hematoloji Bölümü

<sup>2</sup>Kayseri Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bölümü

<sup>3</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü

**Giriş:** Diffüz Büyük B Hücreli lenfomada (DBBHL) tüm non-Hodgkin lenfoma (NHL) vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur ve fenotipik ve genetik açıdan heterojen bir hastalıktır. Hücre kökenine dayalı moleküler sınıflama, hastalığın biyolojik heterojenitesini ve tedavi yanıtındaki farklılıkları açıklamada önemli bir rol oynamaktadır. DLBCL'nin başlıca iki moleküler alt tipini tanımlamıştır: germinal merkez B-hücre benzeri (GCB) ve aktive B-hücre benzeri (ABC) alt tipleri. GCB alt tipi, germinal merkez B hücrelerinden köken almakta olup genellikle BCL2 translokasyonu, EZH2 mutasyonları ve PTEN kaybı gibi genetik değişikliklerle ilişkilidir. Buna karşılık ABC alt tipi, post-germinal merkez B hücrelerinden gelişmekte ve sıklıkla kronik aktif B-hücre reseptör (BCR) sinyalizasyonu, NF- $\kappa$ B aktivasyonu, MYD88 ve CD79B mutasyonları ile karakterizedir. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, ABC alt tipinin immüno-kemoterapiye daha dirençli olduğu ve GCB alt tipine kıyasla daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda DBBHL tanısı ile iki ayrı nakil merkezinde relaps/refrakter hastalık nedeni ile otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanan hastaların klinik ve yaşamsal verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Materyal-Metod:** İki ayrı nakil merkezinde 2010-2025 yılları arasında relaps/refrakter DBBHL tanısı ile OKHN uygulanan hastalar dahil edildi. Hasta verileri hastane kayıtları üzerinden erişildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) veya ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunulmuştur. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya beklenen hücre sayısı  $< 5$  olan durumlarda Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Sonuçlar:** Hastaların yaş ortalaması 55 yıl (aralık: 19-78) olan 26 kadın ve 48 erkek olmak üzere 74 hastanın verileri retrospektif incelendi. ABC alt tipine sahip 49 hasta yer alırken, GCB alt tipinde 24 hasta değerlendirildi. Tanı sırasında evre IV(kemik iliği tutulumu ve ektranodal hastalık) ABC grubu hastalarının %66'sında (n:32), GCB grubunda ise %70 (n:17) hastada saptanmıştı. Her iki grupta hastaların MSS tutulumu, radyoterapi ve lenalidomid kullanım öyküsü açısından fark izlenmedi. Hastaların mobilizasyon sırasında mobilizasyonu istatistiksel fark saptanmazken, platelet ve nötrofil engraftman süreleri açısından anlamlı fark izlenmedi. (sırasıyla  $p=0.43$ ,  $p=0.99$ ) Kök hücre nakli sırasında hastalarda enfeksiyon görülme oranları açısından farklılık görülmedi. Nakil sonrası nüks görülen ABC grubunda %38 (n:18), GCB grubunda ise %29 (n:9) hasta saptandı ( $p=0.44$ ). Tanıdan nakle kadar geçen süre gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi(20 ay karşı 23 ay,  $p=0.52$ ). Tüm hastalarda median genel

sağkalım (OS) 33 ay olup, ABC hastalarında sağ kalım süresi anlamlı olarak kısalmış saptandı(sırasıyla 39 ay karşı 60 ay,  $p=0,03$ ).

**Tartışma:** DBBHL tanılı hastalarda özellikle erken relaps gelişen veya refrakter hastalığı olan hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Özellikle erken relaps gelişen veya refrakter hastalığı olan hastalarda prognoz oldukça kötüdür. Bu hasta grubunda median genel sağkalım (OS) 6,3 ay olup, OKHN uygulanan relaps hastalarında 3 yıllık olaysız sağkalım (EFS) yalnızca %20 civarındadır. Çalışmamızda nakil sonrası nüks oranları ABC grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun olası nedenleri arasında hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın retrospektif tasarımı yer alabilir. Bununla birlikte genel sağkalım analizinde ABC alt tipinde sağkalım süresinin anlamlı derecede daha kısa bulunması, hücre kökeninin relaps/refrakter hastalıkta da prognostik önemini koruduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diffüz Büyük B Hücreli lenfoma, otolog kök hücre nakli,

## ■ Multipl Myelom

SS-22

Referans Numarası: 183

### MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan, Deniz Gören, Nurcan Özçelik, Mutlu Arat

Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Giriş:** Multipl miyelom (MM), plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Son yıllarda yeni tedavi ajanlarının kullanıma girmesine rağmen uygun hastalarda otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN) halen önemli bir konsolidasyon yaklaşımıdır. Yüksek doz kemoterapi sonrası uygulanan OKHN ile daha derin yanıt oranları elde edilmekte ve progresyonsuz sağkalım ile genel sağkalım üzerinde olumlu etkiler sağlanmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde MM tanısı ile OKHN yapılan hastaların demografik özellikleri, nakil süreçleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Bu çalışmada merkezimizde 2010–2025 yılları arasında MM tanısı ile OKHN uygulanan 471 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir.Çalışmada hastaların demografik özellikleri, miyelom alt tipleri, indüksiyon tedavisine yanıt durumları, mobilizasyon rejimleri, uygulanan hazırlama rejimi, nakledilen CD34+ hücre miktarı, engraftman süreleri, nakil ilişkili komplikasyonlar, relaps oranları, sekonder malignite gelişimi ve sağkalım sonuçları değerlendirilmiştir.

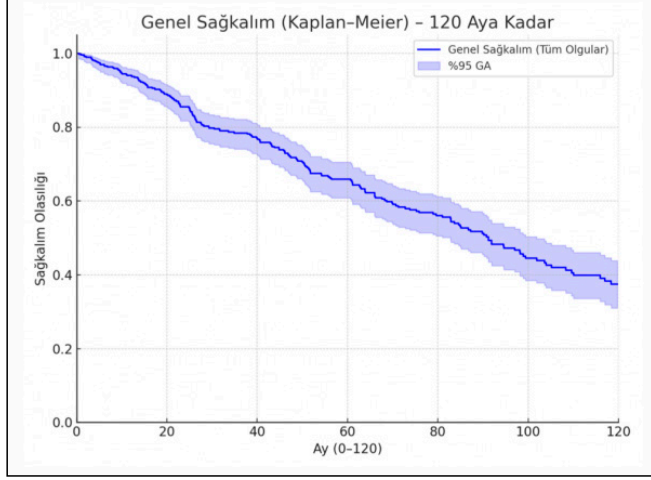
**Bulgular:** Ortalama yaşı  $57.5 \pm 8.9$  (29–78) yıl olan 471 multipl miyelom hastasının (%56.9 erkek, %43.1 kadın) medyan 48.8 (0.4–160) ay takip sonuçları değerlendirilmiştir. En sık görülen MM alt tipi IgG kappa ve IgG lambda olup hastaların %35.9'unu oluşturmaktaydı. Nakil öncesinde hastaların %72.4'ünde indüksiyon tedavisi ile VGPR ve üzeri yanıt elde edilmişti. Hastaların %3'ü hemodiyaliz bağımlı idi. Kök hücre mobilizasyonu amacıyla hastaların %80.3'ünde G-CSF kullanılmıştı. Hazırlama rejimi olarak hastaların %84'üne melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, komorbidite nedeniyle diğer hastalara azaltılmış doz (140–150 mg/m<sup>2</sup>) uygulanmıştı. Elde edilen kök hücre ürünü hastaların %93'ünde kriyoprezervasyonu sonrası kullanılmış, yalnızca 17 hastada taze ürün infüzyonu yapılmıştı. Nakledilen ortalama CD34+ hücre miktarı  $3.9 \times 10^6$ /kg idi.Nakil sürecinde hastaların %48.8'inde en az bir komplikasyon (enfeksiyon, kanama, aritmi vb) gelişmişti. Transplant sonrası G-CSF desteği çoğunlukla kullanılmamıştı. Nötrofil engraftmanı medyan 12. günde (10–21) gerçekleşmişti. İki hastada trombosit engraftmanı gerçekleşmemişti. İlk 100 gün içerisinde yalnızca 2 hasta (%0.4) transplant ilişkili komplikasyon nedeniyle kaybedilmişti. Relaps oranı %47 olarak saptandı. Sekonder malignite gelişimi %4.9 (n=23) olup en sık gelişen sekonder maligniteler MDS/AML (n=8) olarak görüldü..100 günlük sağkalım oranı %99.8, 1 yıllık sağkalım oranı %95.7 olarak bulundu. Takip sürecinde hastaların %42.9'u (n=202) kaybedilmiş olup en sık ölüm nedeni relaps/progresyon olarak belirlendi.

**Tartışma:** Bu çalışma, merkezimizde MM nedeniyle uygulanan OKHN'nin uzun dönem sonuçlarını ortaya koyan geniş hasta serilerinden biridir. Bulgularımız OKHN'nin MM tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda, nakil prosedürünün güvenilirliği gösterilmiş, engraftman süreleri ve engraftman kaybının nadir görüldüğü literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur. Sonuç olarak merkezimizde uygulanan otolog kök hücre nakli düşük transplant ilişkili mortalite ve kabul edilebilir uzun dönem sonuçlar ile güvenli ve etkili

bir tedavi yaklaşımıdır. Yeni ajanların birinci basamak tedavide yaygın kullanımı ile gelecekte OKHN sonuçlarının yeniden değerlendirilmesi gerekecektir.

**Anahtar kelimeler:** multipl myelom, olog kök hücre nakli, relaps, sağkalım

## Genel sağkalım



## Pediatric Konular

### SS-23

Referans Numarası: 73

## HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFTMAN SÜRECİNDE YATAK BAŞI ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN VCIC DİNAMİKLERİ: PİLOT ÇALIŞMA

**Eray Akay, Özlem Arman Bilir, Mehtap Olcar Kanbur, Namık Yaşar Özбек**

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

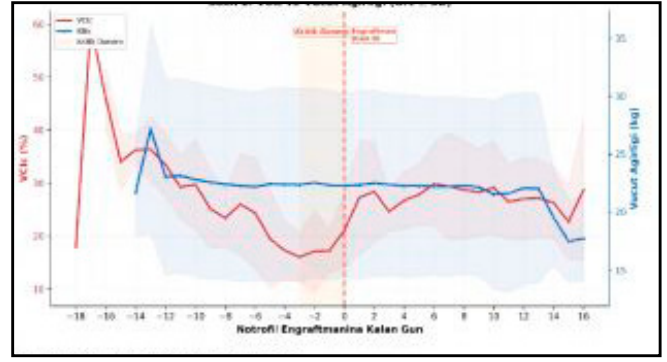
**Amaç:** Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası engraftman zamanlamasının öngörülmesi; ampirik antibiyotik süresi, G-CSF kullanımı ve destek tedavilerinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir. Engraftmanın erken dönemde güvenilir biçimde tahmin edilememesi gereksiz ilaç kullanımına ve uzamış destek tedavilerine yol açabilmektedir. Bu pilot çalışmada, yatak başı ultrasonografi (USG) ile ölçülen vena cava collapsibility index (VCIC) değerlerinin engraftman süreci boyunca zamana bağlı değişimini incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** HKHN uygulanan 10 çocuk hastada (Kız/Erkek:4/6, median yaşı 86.5 ay (30–135)), nakil sonrası 0–28 günler arasında yatak başı USG ile seri VCIC ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümler engraftman günü referans alınarak hizalandı. Zamana bağlı değişim lineer, kuadratik ve parçalı regresyon modelleri ile analiz edildi. Tekrarlı ölçümlerde hasta içi korelasyon AR(1) yapısı ile kontrol edildi. Model uyumu AIC ve BIC kriterleri ile karşılaştırıldı. Primer analiz nötrofil engraftmanı üzerine yapıldı.

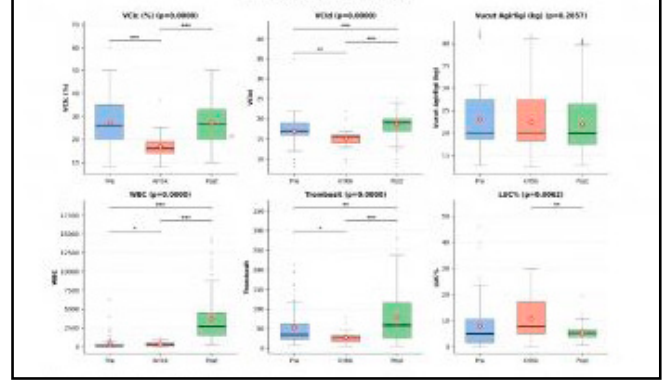
**Bulgular:** Toplam 284 VCIC ölçümü (hasta başına analiz sayısı 28,4) analiz edildi. Parçalı regresyon modeli en iyi uyumu gösterdi. Nötrofil engraftmanı öncesi dönemde VCIC değerlerinde anlamlı düşüş eğilimi ( $\beta \approx -0.83/\text{gün}$ ,  $p < 0.001$ ); engraftman sonrası dönemde ise anlamlı artış ile toparlanma gözlemlendi ( $\beta \approx +0.74/\text{gün}$ ,  $p < 0.001$ ). Engraftman olan günlerde yaklaşık 10 puanlık belirgin azalma tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Bulgular AR(1) yapısı altında da anlamlılığını korudu. Trombosit engraftmanı için ise sınırlı olay sayısı nedeniyle istatistiksel olarak güvenilir analiz yapılamadı.

**Sonuç:** Yatak başı USG ile ölçülen VCIC, nötrofil engraftman sürecinde zamana bağlı ve fizyolojik olarak tutarlı bir dinamik patern göstermektedir. Bu bulgular, engraftman zamanlamasının öngörülmesine katkı sağlayarak gereksiz destek tedavileri ve ampirik ilaç kullanımının azaltılmasına yönelik potansiyel bir klinik karar desteği aracı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın daha geniş örneklemli prospektif olarak düzenlenmesi daha güvenilir veriler elde etmek için gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Engraftman, Vena cava inferior, Kollapsibilite indeksi



**Şekil 1.** VCIC ve Kilo Değişimi (Dual-Axis) VCIC (sol eksen, kırmızı) ve vücut ağırlığı (sağ eksen, mavi) değerlerinin gün bazlı ortalamaya ve standart sapmalarını göstermiştir.



**Şekil 2.** Dönem Bazlı Kutu Grafikleri Temel klinik parametrelerin pre, kritik ve post dönemlere göre dağılımı kutu grafikleri ile sunulmuştur. Kırmızı elmas, ortalama değeri temsil ederken, yatay çizgi medyanı göstermektedir. VCIC: Vena Cava Collapsibility Index VClD: Vena Cava Distensibility Index WBC: White Blood Cells

## Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

### SS-24

Referans Numarası: 75

## HEMATOLOJİK KÖK HÜCRE NAKİL YAPILAN KRİTİK DURUMDAKİ HASTALARDA BRONKOALVEOLAR LAVAJIN YAPILMASINA İLİŞKİN TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Ezel Elgün<sup>1</sup>, Vildan Özkocaman<sup>1</sup>, Fazıl Çağrı Hunutlu<sup>1</sup>, İbrahim Ethem Pınar<sup>1</sup>, Vildan Gürsoy<sup>1</sup>, Tuba Ersal<sup>1</sup>, Özge Aydın Güçlü<sup>2</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

**Giriş:** Hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar, önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonu şüphesi bulunan nakil hastalarında bronkoalveolar lavaj (BAL), etiyolojik ajanın belirlenmesi ve antimikrobiyal tedavinin yönlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan invaziv bir tanı yöntemidir. Bu çalışmada, hematopoietik kök hücre naklinin ilk 100 günü içerisinde BAL uygulanan hastaların mikrobiyolojik sonuçları, tedaviye etkisi ve sağkalım üzerine olası prognostik değeri değerlendirilmiştir.

**İstatistik:** Tanımlayıcı veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Allojenik ve olog nakil grupları sürekli değişkenler açısından Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler açısından Ki-kare veya Fisher kesin testi ile karşılaştırıldı. Genel sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırıldı. Sağkalımı etkileyen bağımsız faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Ocak 2009 ile Şubat 2026 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kemik İliği Ünitesinde BAL uygulanan kök hücre alıcısı olan tüm yetişkin hastaların kayıtları retrospektif incelendi. Toplam 31 hastanın 10'unu (%32) allojenik, 21'ine (%68) olog hematopoietik kök hücre alıcısı idi. Tüm hastalarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları anormaldi. En sık saptanan radyolojik bulgular: Buzlu cam opasitesi, konsolide alan, nodül, halo sign ve diğer infiltratif değişiklikler. BAL mikrobiyolojik değerlendirmesinde hastaların %20' sinde bakteriyel etken pozitif ve %30' unda fungal etken pozitif idi.

Allojenik ve otolog nakil grupları karşılaştırıldığında tanı yaşı, nakil yaşı ve engraftman süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). BAL kültür pozitifliği, galaktomannan ve CMV DNA pozitifliği açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Kaplan-Meier sağkalım analizinde allojenik nakil grubunda genel sağkalımın anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterildi (log-rank  $p<0.05$ ). Genel mortalite oranı yüksek olmakla birlikte, hastalarda BAL işlemini ciddi bir komplikasyon gelişmeden tolere edildi.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde allojenik nakil tipi ( $HR\approx 2.5$ ,  $p<0.05$ ) bağımsız mortalite belirleyicisi olarak saptandı.

**Sonuç ve tartışma:** BAL, kritik durumdaki hematopoetik kök hücre nakil hastalarında genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir tanı yöntemidir. Özellikle invaziv olmayan testlerde negatif sonuç elde edilen hastalarda, tedavi kararlarını doğrudan etkileyebilecek mikroorganizmaların saptanmasına katkı sağlayabilmektedir. BAL uygulanan nakil hastalarında mortalite oranı yüksek olmakla birlikte, artmış mortalite özellikle allojenik nakil grubunda belirgindir. Bu durum, nakil tipi ile ilişkili immün baskılanma düzeyi ve enfeksiyon riski ile açıklanabilir. BAL bulgularının erken dönemde ayırıcı tanı ve tedavi yönlendirmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, özellikle allojenik naklin erken döneminde BAL yapılan olgu sayısının az olması, verilerin retrospektif olması ve aynı hasta grubu için bir karşılaştırma grubu bulunmaması nedeni bu uygulamanın ve klinik kararlara somut katkısını ortaya koymak zordur. Kritik durumda erken komplikasyon dönemde BAL yapılmasının ciddi bir komplikasyon olmadan uygulanabileceğini gösterdiği için mevcut verinin değerli olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Hematolojik Kök Hücre Nakil ;Bronkoalveolar Lavaj

**Kaynaklar**

1. Bronchoalveolar Lavage and Lung Biopsy in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis; Chellapandian D., Lehrnbecher, T. Phillips B., Journal of Clinical Oncology January 05, 2015
2. Application of bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Li S., Wan L., Xie G.; Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi; 2019 Oct 14; 40(10):822-826. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.005.

**Tablo 2. Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakil Hastalarının klinik özellikleri**

Hasta	Yaş	Nakil yaşı	Nakil rejimi	Donör	Tanıda BT	Batıx	Batıx GMN	Antifungal tedavi	İzlem süresi	Son durumu	Ölüm nedeni
H.A.	ET tx MF	69	FLU-MEL	MSD K	Sağ akci üst loba nodüller	Üreme olmadı	Pozitif	Ambisome Lipozomal	1 Yıl 4 Ay 12 Gün	Eks	Sepsis
E.B.	KMML	44	FLU-TBI	MUD E	Bilateral üst zonu nodüller	Üreme olmadı	Negatif	Ambisome Lipozomal	16 Gün	Eks	ARDS
M.T.	K3L	51	FLU-TBI	MALD E	Staph. epidemias	Negatif	-	-	48 Gün	Eks	Sepsis
H.Y.	AML M2	33	BU-CY	MSD K	Sağ akciğer alt loba nodül	Üreme olmadı	Negatif	Ambisome Lipozomal	2 Yıl 8 Ay 28 Gün	Eks	Sepsis
M.G.	AML M4	27	BU-CY	MSD K	Bilateral akciğer asiner nodül	Üreme olmadı	Negatif	-	62 Gün	Eks	Sepsis
F.D.	MDS tx AML	50	FLU-TBI	MUD E	Bilateral akciğer halo sign	Üreme olmadı	Negatif	Ambisome Lipozomal	1 Yıl 2 Ay 29 Gün	Sağ	-
N.D.	AML M2	46	BU-CY	MSD E	Bilateral akciğer üst zonu periferi baskı cam konsolide alanlar	Candida krusei ve glabrata	Negatif	Ambisome Lipozomal	19 Gün	Eks	Sepsis
M.H.	B-ALL	21	VP16-CY-TBI	MSD E	Sol akciğer asiner nodül	Üreme olmadı	Negatif	Ambisome Lipozomal	4 Ay 22 Gün	Eks	Sepsis
M.Y.	AML M4	69	FLAG-IDA-TBI	Haplo	Sağ akciğer üst zonu halo sign, kapiler komponenti	Klebsiella pneumoniae	Pozitif	Ambisome Lipozomal	48 Gün	Eks	Sepsis
F.K.	MDS tx AML	65	FLU-TBI	Haplo	Bilateral akciğer alt zonu halo sign	Üreme olmadı	Negatif	Ambisome Lipozomal	4 Ay 22 Gün	Eks	Sepsis

ET tx MF: Eritrositli trombositoz transformasyonu; Myelodisplazi, KMML: Kronik Myelomonositer Lösemi, KML: Kronik Myeloid Lösemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, MSD: Myelodisplastik Sendrom, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, FLU: Fluzanin, MEL: Melphalan, TBI: Tüm Vücut Işınlaması, BU: Busulfan, CY: Siklofosforid, VP: Etoposid, MSD: Match Siting Donör, MUD: Matched Unrelated Donör, MMUD: Mismatched Unrelated Donör, Haplo: Haploidentik, ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, BT: Bilgisayarlı Tomografi, Batıx: Bronkoalveolar Lavaj, tx: Kültür, GMN: Galaktomannan

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri		n=35
Medyan Tanı Yaşı	51 (17-69)	
Medyan Nakil Yaşı	52 (20-70)	
Cinsiyet		
Kadın	12 (%39)	
Erkek	19 (%61)	
Nakil türü		
Allojenik hematopoetik kök hücre nakli	10 (%32)	
Otolog hematopoetik kök hücre nakli	21 (%68)	
Tanı		
Allojenik hematopoetik kök hücre nakli	n=10	
Miyelofibrozis	1 (%10)	
KMML	1 (%10)	
KML	1 (%10)	
AML	6 (%60)	
ALL	1 (%10)	
Otolog hematopoetik kök hücre nakli	n=21	
Multiple Myelom	13 (%62)	
Hodgkin Lenfoma	2 (%10)	
Non-hodgkin Lenfoma	6 (%28)	
Allojenik hematopoetik nakil vericileri	n=10	
MDS	5 (%50)	
MUD	1 (%10)	
MMUD	2 (%20)	
Haploidentik	2 (%20)	
Allojenik hematopoetik nakil rejimleri		
Flu-Mel	1 (%10)	
Flu-TBI(2)	4 (%40)	
BU-CY	3 (%30)	
FLAG-IDA-TBI(1)	1 (%10)	
VP16-CY-TBI(2)	1 (%10)	
Otolog hematopoetik nakil rejimi	n=21	
MEL-140	3 (%14)	
MEL-200	10 (%47)	
BEAM	5 (%24)	
BEAC	1 (%5)	
Mini BEAM	2 (%10)	
Ürün CD34 sayısı	6,34 (3,8 – 19,7)	
Nötrofil Engraftman (Gün)	14 (10-26)	
Trombosit Engraftman >20000 (Gün)	22 (0-102)	
Allojenik hematopoetik nakilde BAL kültür etkeni	n=10	
Üreme olmadı	7 (%70)	
Mantar	1 (%10)	
Bakteri	2 (%20)	
Allojenik hematopoetik nakilde BAL GMN		
Pozitif	2 (%20)	
Negatif	8 (%80)	
Otolog hematopoetik nakilde BAL kültür etkeni	n=21	
Üreme olmadı	18 (%86)	
Mantar	2 (%9)	
Bakteri	1 (%5)	
Otolog hematopoetik nakilde BAL GMN		
Pozitif	1 (%5)	
Negatif	20 (%95)	
Otolog hematopoetik nakilde BAL CMV DNA		
Pozitif	6 (%29)	
Negatif	15 (%71)	
Hastaların son durumu	n=31	
Eks	11 (%35)	
Yaşıyor	20 (%65)	

## ■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

SS-25

Referans Numarası: 76

**PRİMER MİYELOFİBROZİS HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONUÇLARI****Zehra Akşit Bozkına, Ajda Güneş, Nur Soyer, Fatma Keklik Karadağ, Fahri Şahin, Mahmut Töbü, Güray Saydam, Filiz Vural**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Miyelofibrozis (MF) hastalarında allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HSCT), küratif potansiyeli olan tek tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Yıllar içerisinde dünya genelinde uygulama sayısında artış görülmesine rağmen, MF'de allo-HSCT hâlen önemli zorluklar içermektedir.

**Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanan miyelofibrozis hastalarının genel sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır

**Yöntem:** Bu retrospektif, tek merkezli çalışmada, Aralık 2010 ile Aralık 2025 tarihleri arasında primer miyelofibrozis tanısı ile allo-HSCT uygulanan 22 erişkin hastanın transplantasyon sonuçları analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Tanı ile allo-HSCT arasındaki medyan süre 12 ay olarak saptandı. Hastalara ait karakteristik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. Değerlendirilebilir 21 allogreftin 12'si (%57,1) tam uyumlu akraba vericiden (MRD), 5'i (%23,8) tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) ve 4'ü (%19) 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden (mmUD) elde edildi. İnfüze edilen medyan CD34<sup>+</sup> hücre dozu 6,0 × 10<sup>6</sup>/kg idi. Primer greft yetmezliği 22 hastanın 1'inde gelişti. Sekonder greft yetmezliği 3 hastada gözlemlendi. Medyan nötrofil ve trombosit engraftman süreleri sırasıyla 20 gün (aralık, 14,5–24) ve 17,5 gün (aralık, 15–20,2) olarak bulundu. Allo-HSCT sonrası CMV reaktivasyonu hastaların %40,9'unda görüldü. Birinci ayda tam donör kimerizmi (%100), değerlendirilebilir 18 hastanın 14'ünde sağlandı. İzlem sürecinde iki hastada mikst kimerizm (%75–90 donör hücre) saptandı. Tam donör kimerizmine rağmen persistan transfüzyon bağımlılığı ile seyreden sitopeni olan bir hastada post-greft zayıf greft fonksiyonu (PoGF) gelişti. Kemik iliği fibrozisi 3 hastada tamamen geriledi; değerlendirilebilir 17 hastanın 10'unda (%58,8) transplantasyon sonrası 90. günde en az bir derece fibrozis gerilemesi gözlemlendi. Engraftman sağlanan 21 hastanın 7'sinde (%31,8) akut graft-versus-host hastalığı (GVHH) gelişti. Yüzüncü gün sonrası yaşayan 5 hastada (%31,2) kronik GVHH görüldü ve tüm olgular yaygın tipteydi. Bir hastada 24,8. ayda relaps gelişti ve ikinci allo-HSCT sonrası fungal pnömoni nedeniyle eksitus oldu. Bir hastada 17. ayda akut miyeloid lösemiye dönüşüm izlendi. Transplantasyon öncesi splenomegali 18 hastada (%81,8) mevcuttu. İki hastaya transplantasyondan iki hafta önce splenik radyoterapi (toplam 4 Gy, dört fraksiyonda) uygulanmış ve dalak boyutunda %14–20 oranında küçülme sağlandığı gösterilmiştir. On üç hastada transplantasyon öncesi ruksolitinib maruziyeti vardı. Ruksolitinib kullanımı primer veya sekonder greft yetmezliği riskinde artış ile ilişkili bulunmadı (OR 0,64; p=1,00). Ters Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplanan medyan izlem süresi 81,1 ay idi. Tüm kohortta 3 yıllık genel sağkalım (OS) oranı %55,1 olarak bulundu. Relapsın yarışan risk olarak dikkate alındığı analizde 3 yıllık non-relaps mortalite (NRM) kümülatif insidansı %36,4 idi. Keşifsel alt grup analizinde 3 yıllık NRM oranı MAC grubunda %41,2, RIC grubunda %20,0 olarak saptandı. Verici tipine göre tahmini medyan genel sağkalım mmUD grubunda 5,4 ay, MUD grubunda 7 ay idi. MRD grubunda ise izlem süresince sağkalım %50'nin altına düşmediğinden medyan genel sağkalıma ulaşılamadı. Verici alt tipleri arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). JAK2 V617F mutasyon durumu 5 hastada (%33,3) pozitif, JAK2 pozitif ve negatif hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı (log-rank p>0,05). Transplantasyon sonrası 100. günden sonra 8 hasta (%36,4; tüm ölümlerin %66,7'si) kaybedildi. Toplam 12 ölümün başlıca nedeni sepsis (%50) olup, bunu transplantasyon ilişkili nedenler (%33,3), lösemik transformasyon (%8,3) ve diğer nedenler (%8,3) izlemekteydi.

**Sonuç:** Bu kohortta allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu uygulanabilir bulunmuş ve hastaların bir kısmında uzun dönem sağkalım sağlanmıştır. Bununla birlikte, geç dönem non-relaps mortalite genel mortalitenin başlıca belirleyicilerinden biri olmaya devam etmektedir.

**Ahahtar kelimeler:** treosulfan; miyelofibrozis; kök hücre transplantasyonu

Table 1. Hasta Özellikleri

Toplam hasta sayısı	n=22
Yaş, medyan yıl (aralık)	53 (21-66)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	14 (63.6)
Kadın	8 (36.4)
DİPSS risk grubu (n)	
Orta-2	21
Yüksek	1
Transplantasyon sırasında transfüzyon bağımlılığı (n)	
Evet	15
Hayır	7
Transplantasyon öncesi kemik iliği fibrozis derecesi (n)	
Derece 4	2
Derece 3	17
Derece 2	3
Hazırlık rejimi, n (%)	
Bu/Cy	5 (22.7)
Flu/Bu/Cy	6 (27.2)
Flu/Bu/ATG	4 (18.1)
Flu/Treo	2 (9.1)
Diğerleri	5 (22.9)
GVHH Profilaksisi, n (%)	
CsA + MTX	8 (36.3)
MMF + MTX	8 (36.3)
CsA + MMF	2 (9.1)
Diğerleri	4 (18.3)
<i>Kısaltmalar: ATG, Antitimosit globulin; Bu, busulfan; CsA, siklosporin A; Cy, siklofosfamid; Flu, fludarabine; GVHH, graft-versus-host hastalığı; MMF, mifofenolat mefetti; MTX, metotreksat; Treo, treosulfan.</i>	

## ■ Multipl Myelom

SS-26

Referans Numarası: 81

**MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ MİKRO ÇEVRESİNDEKİ T LENFOSİTLER: TÜMÖRE YÖNELMİŞ CD8<sup>+</sup> T LENFOSİTLERİN HÜCRESEL TEDAVİDEKİ ROLÜ?****Ali Unal<sup>1</sup>, G. Dinç<sup>2</sup>, H. Çelikzencir<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Genkök Merkezi

**Giriş:** Multipl Myelom (MM), monoklonal plazma hücrelerinin kemik iliğinde kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize bir hematolojik malignite-dir. Hastalığın patogenezi yalnızca tümör hücrelerine değil, aynı zamanda kemik iliği mikrosistemine yer alan immün hücreler, sitokinler ve stromal yapılar arasındaki etkileşimlere de bağlıdır.

Kemik iliği mikrosistemine gelişen immün supresif ortam, tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına ve hastalığın progresyonuna katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda, T lenfosit alt gruplarının fonksiyonel durumu ve dağılımı, MM patogenezinin anlaşılmasında kritik öneme sahiptir.

Doğal öldürücü T (NKT) hücreleri ve CD8<sup>+</sup> sitotoksik T lenfositler, doğrudan sitotoksikite ve IFN- $\gamma$  gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı yoluyla antitümör yanıt oluşturabilmektedir. Buna karşılık, düzenleyici T hücreleri (Treg) ve Th17 hücreleri, tümör büyümesini destekleyen immün supresif mekanizmalara katkıda bulunabilmektedir.

Bu çalışmada, MM hastalarının kemik iliği mikrosisteminde T lenfosit alt gruplarının dağılımı incelenerek, bu hücrelerin tümörle ilişkisi ve potansiyel immünoterapi yönündeki rolleri değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Hematoloji Ünitesi'ne başvuran ve MM tanısı alan 20 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak normal kemik iliği bulgularına sahip 10 birey seçildi.

Kemik iliği örnekleri alındıktan sonra, yüzeysel ve intraselüler akım sitometri analizleri yapıldı. CD3, CD4, CD8, CD56, IL-17A belirteçleri kullanılarak T lenfosit alt grupları tanımlandı. Ölçümler Beckman Coulter akım sitometri cihazı ile yapıldı.

Elde edilen veriler, kemik iliğindeki plazma hücre oranlarına göre (%60 üzeri, %10–60 arası ve %10 altı) gruplandırılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Analizler sonucunda, T lenfositlerin kemik iliğinde plazma hücre yoğunluğuna paralel olarak tümör çevresinde yoğunlaştığı saptandı. Özellikle CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin tümör periferinde belirgin şekilde biriktiği gözlemlendi.

Th17 hücre oranlarının genel olarak düşük olduğu, Treg hücre oranlarının ise oldukça sınırlı düzeylerde bulunduğu belirlendi. Bu dağılımın, kemik iliği mikrosistemindeki sitokin profili ve immün supresif faktörlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Tartışma:** MM patogenezinde kemik iliği mikrosistemini rolü giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Yüksek düzeyde IL-6, TGF- $\beta$  ve IL-1 $\beta$  varlığı, Th17 hücre farklılaşmasını desteklemekte ve immün yanıtı baskılamaktadır.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, CD8<sup>+</sup> T hücreleri ve NKT hücrelerinin MM'de potansiyel antitümör etkötör hücreler olabileceğini düşündürmektedir. T lenfosit alt gruplarının fonksiyonel durumunun daha ayrıntılı analiz edilmesi, adaptif hücre tedavisi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

**Sonuç:** MM hastalarında kemik iliği mikrosisteminde T lenfosit alt gruplarının dağılımı, hastalığın patogenezi ve immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu bulgular, tümöre yönelmiş T hücrelerin çoğaltılarak hastaya uygulanması, Dendritik Hücre İmmünoterapisi (Kanser Aşısı) ve CAR-T-Cell Tedavisi gibi hücre tedavilerde kullanılması gibi yeni immünoterapi yaklaşımlarının önünü açmaktadır.

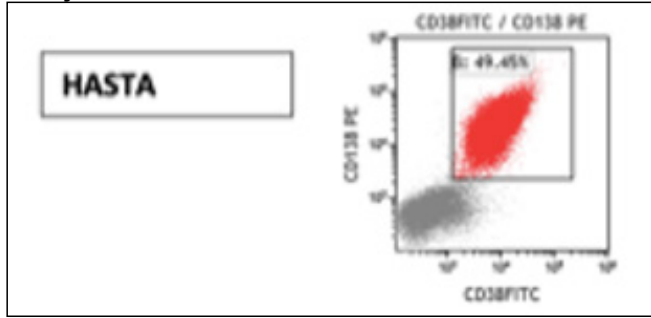
**Anahtar kelimeler:** Multiple Miyelom Tümör Mikroçevre T8 Lenfositler Kanser Aşısı CAR-T-Cell

#### Kaynaklar

Ali Ünal, Gülşen Buğday; Multipl Miyelom Kök Hücrelerine Karşı Ototolog Kök Hücre ve Mononükleer Hücrelerinden Dendritik Hücre Üretilmesi (Tümör Aşısı). Kök Hücre Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Gen Kök, Kayseri. 2018.

Ali Ünal, Ayşe Birekul, M. Cagri Unal et. Al; Dendritic Cell Production from Allogeneic donorCd34+ Stem Cells and Mononuclear Cell ; Cancer Vaccine. Blood 2016; 1;28; 5723.

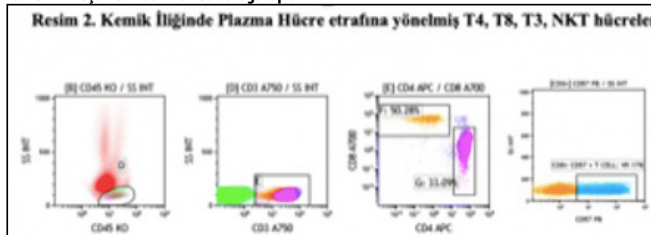
#### Kemik İliği Plazma Hücreleri



#### Tümör Mikroçevresindeki Plazma Hücre ve T Lenfosit oranları

Multipl Miyelom Hastalarında Kemik İliği Alt Gruplarının Belirlenmesi	GRUP	
	PLAZMA HÜCRE ORANI % <10	PLAZMA HÜCRE ORANI % >10
CD3+, CD4+	49,75 (31,06-72,6)	38,69 (26,9-60)
CD3+, CD8+	40,95 (14-65,99)	47,08 (31,6-57,09)
CD45 LENFOSİT%	28,5 (12,99-50,16)	17,95 (5,9-48,6)
CD27-, CD28+	5,5 (1,69-19,6)	12 (15,68-2,03)

#### Tümör Mikroçevresinde T Lenfosit alt grupları



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

SS-27

Referans Numarası: 94

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU ALERJİK FENOTİPİ YENİDEN ŞEKİLLENDİRİYOR MU? DONÖR ATOPİSİ VE İMMÜN YENİDEN YAPILANMANIN ROLÜ

Zehra Bayazıt<sup>1</sup>, Mehmet Özkaya<sup>1</sup>, Emre Özdamar<sup>1</sup>, Burcu Özge Erdoğan<sup>1</sup>, Ebru Yılmaz<sup>2</sup>, Musa Karakükçü<sup>2</sup>, Fulya Tahan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi Ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkoloji Hastalıkları Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT), immün sistemi donör kaynaklı hücrelerle yeniden yapılandırarak alerjik mekanizmaları etkileyebilmektedir. HSCT sonrası mevcut atopik hastalıkların gerilebileceği veya de novo alerjik hastalıkların gelişebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada, allojenik HSCT uygulanmış 59 hastada, nakil öncesi ve sonrası alerjik hastalık varlığı alerji testleri ve temel immünojenik parametreler eşliğinde değerlendirilerek transplantasyonun alerjik fenotip üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkoloji Hastalıkları Bilim Dalı'nda HSCT yapılan, yaşları 1-25 yıl olan, HSCT üzerinden en az 12 ay geçmiş olan 59 hasta ve 59 donör çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma gruplarının HSCT öncesi alerjik hastalık değerlendirmesi klinik öyküye dayalı olarak yapılmıştır. HSCT sonrası hastalara ve donörlere standart deri prik testi uygulanmıştır. Test yapılamayan hastalardan alerjen spesifik IgE gönderilmiştir. Sonuçlar klinik öyküyle birlikte değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların %54,2'sine (n=32) tam uyumlu aile içi donörden (MFD), %45,8'ine (n=27) haploidentik nakil uygulanmış olup tüm hastalarda tam donör kimerizmi sağlanmıştı. Median izlem süresi 36 ay (12-124) olup hastaların %42,4'üne (n=25) hematolojik malignite, %57,6'sına (n=34) non-malign hastalık nedeniyle HSCT uygulanmış; hastaların %74,6'sı (n=44) miyeloablative (MAC), %25,4'ü (n=15) azaltılmış yoğunluklu (RIC) hazırlık rejimi almıştı. Nakil öncesinde hastaların %8,5'inde (n=5) alerjik hastalık mevcuttu; bu olguların %80'inde (n=4) nakil sonrası alerjik bulgular tamamen gerilerken %20'sinde (n=1) hastalık persiste etti. Nakil sonrası de novo alerjik hastalık %23,7 oranında (n=14) gelişti ve donör atopisi alıcıda alerji gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu (p=0,017). Hastaların %61'ine (n=36) anti-timosit globulin (ATG) uygulanmıştı. ATG kullanımı ile nakil sonrası alerjik hastalık gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,7). Nakil sonrası alerji gelişen hastalarda 12. ay IgM ve IgG düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,025; p=0,014). Hücrel immünojenik analizinde, alerji gelişen grupta hem nakil öncesi hem de sonrası CD4 hücre oranları daha yüksek (p=0,009; p=0,006), nakil sonrası CD8 oranı ise daha düşük saptandı (p=0,05).

**Sonuç:** Çalışmamızda HSCT sonrası hastaların yaklaşık dörtte birinde de novo alerjik hastalık geliştiği ve donör atopisinin bu riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Alerji gelişen hastalarda saptanan immünojenik farklılıklar, transplantasyon sonrası immün yeniden yapılanmanın alerjik fenotipi etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, HSCT öncesi ve sonrası dönemde alerjik hastalıkların sistematik olarak değerlendirilmesinin, risk öngörüsünü ve uzun dönem klinik izlem açısından önemli olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, Allerji, Donör atopisi

#### Hematopoietik Kök Hücreler

SS-28

Referans Numarası: 185

### ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN HASTALARDA NAKİL GERÇEKLEŞEN VE GERÇEKLEŞMEYEN OLGULARIN SAĞKALIM KARŞILAŞTIRMASI

Hilal Ebru İşkan, Serhat Çelik, Merve Yüksel, Esra Hanedar, Gül Cebecioğlu Hasançebi, Gülçin Miyase Sönmez, Melis Bektaş, Uğur Çalış, Meltem Kurt Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu, farklı hastalıkların tedavisinde genellikle küratif amaçla tercih edilen tedavi yöntemidir, en sık allojenik kök hücre nakil endikasyonu olan hastalık ise Akut Myeloid Lösemidir (AML). Transplantasyon yapılmasına karar verilen bazı hastalarda tıbbi veya sosyal durumlara bağlı olarak nakil yapılamamaktadır. Çalışmamızda

Allojenik kök hücre nakli kararı alınan hastalarımızda nakil yapılan ve yapılamayan hasta grupları sağkalm açısından karşılaştırılmıştır ve AML hastaları diğer nakil endikasyonlarından ayrı olarak da analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda toplam 80 hasta incelenmiş olup 34 hastaya AML, kalan 46 hastaya ise Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Myelodisplastik Sendrom (MDS), Myelofibrozis, İmmünyetmezlik, Lenfoma, Aplastik Anemi, Kronik Myelomonositer Lösemi, Hemofagositik Lenfositosis, Kronik Myeloid Lösemi, Diskeratozis Konjenita ve Fanconi anemisi tanıları ile allojenik kök hücre nakli kararı alınmıştır.

Toplam 80 hastanın son takipte 50'si (%62.5) yaşamaktadır. Ortalama sağkalm 33.8 ay (%95 CI: 27.1 - 40.6)'dır. Hastaların 43'üne allojenik hematopoetik kök hücre nakli uygulanırken, 37 hastaya nakil yapılamadı. İzlem süresince nakil yapılan grupta 18 ölüm (%41.9), nakil yapılamayan grupta ise 12 ölüm (%32.4) gerçekleşti. Ortalama sağkalm nakil yapılan hastalarda 34.9 ay (95% GA: 26.9–43.0), nakil yapılmayan hastalarda ise 27.1 ay (95% GA: 20.6–33.6) olarak bulundu. Kaplan–Meier analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log-rank p = 0.366).

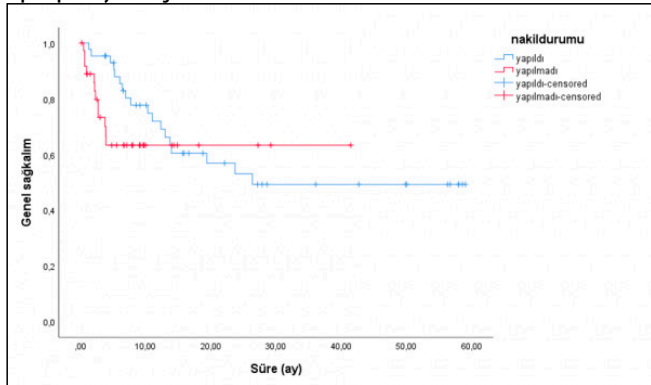
Primer tanısı AML olan hastaların alt grup analizine toplam 34 hasta dahil edildi. Hastaların 22'sine allojenik kök hücre nakli uygulanırken, 12 hastaya nakil yapılamadı. İzlem süresince nakil yapılan grupta 10 ölüm, nakil yapılamayan grupta ise 7 ölüm meydana geldi. Ortalama sağkalm nakil yapılan hastalarda 31.7 ay (95% GA: 20.8–42.5), nakil yapılmayan hastalarda ise 12.6 ay (95% GA: 5.6–19.6) olarak bulundu. Median sağkalm nakil yapılan grupta 26.4 ay, nakil yapılmayan grupta ise 2.7 ay olarak hesaplandı. Kaplan–Meier analizinde nakil yapılan hastalarda daha uzun sağkalm eğilimi gözlenmekle birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (log-rank p = 0.093).

AML dışı tanı nedeniyle allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların alt grup analizinde toplam 46 hastadakil edildi. Hastaların 21'ine allojenik kök hücre nakli uygulanırken, 25 hastaya nakil yapılamadı. İzlem süresince nakil yapılan grupta 8 ölüm (%38.1), nakil yapılamayan grupta ise 5 ölüm (%20.0) gerçekleşti. Ortalama sağkalm nakil yapılan hastalarda 36.9 ay (95% GA: 25.4–48.4), nakil yapılmayan hastalarda ise 32.1 ay (95% GA: 24.9–39.4) olarak bulundu. Her iki grupta da median sağkalmı ulaşamadı. Kaplan–Meier analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log-rank p = 0.955).

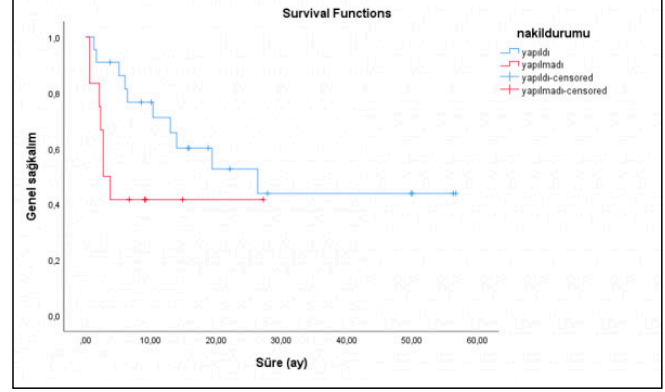
**Tartışma ve Sonuç:** Allojenik kök hücre nakli özellikle AML hastalarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen, kür sağlamaya yönelik bir tedavi olup, nakil yapılan hastalarda sağkalm avantajı beklenmektedir. Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle AML tanısı ile nakil yapılan hastalarda allojenik kök hücre nakli ile nakil yapılamayan gruba göre sağkalm avantajı elde edilmiştir, AML harici tanısı olan hastalarda ise bu avantaj elde edilememiştir. Çalışmanın daha büyük bir hasta popülasyonunda yapılması ile daha sağlam veriler elde edilebileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** allojenik kök hücre nakli, akut myeloid lösemi

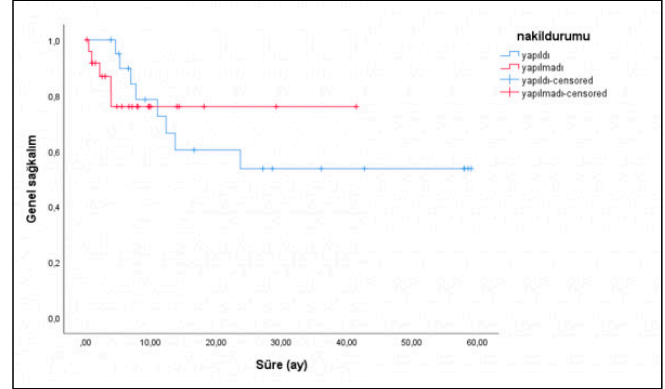
#### Toplam polülasyonun sağkalm analizi



#### AML tanılı hastaların sağkalm analizi



#### AML dışı tanısı olan hastaların sağkalm analizi



#### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-29

Referans Numarası: 113

### PEDİATRİK ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PROFILAKSİNİNDE SIKLOSPORİN BAŞLANGIÇ DOZU VE IV-ORAL DÖNÜŞÜM KATSAYISI NE OLMALI?

Çem Çanakçı, Hasan Fatih Çakmaklı, Elif İnce, Talia İleri, Mehmet Ertem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Pediatrik allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHT) sonrası graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisinde siklosporin (CsA) temel immünsüpresif ajanlardan biridir. CsA tedavisi ilaç düzeyine göre doz ayarlaması yapılarak ayarlanmakta ve özellikle çocuk hastalarda farmakokinetik değişkenliğin yüksek olması nedeniyle hedef terapötik ilaç düzeyine ulaşma sürecinde zorluklar yaşanmaktadır. Subterapötik düzeyler akut GVHH riskini artırırken, yüksek düzeyler nefrotoksisite başta olmak üzere ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. EBMT'nin GVHH profilaksisi önerileri; CsA'nın 3,0 mg/kg/g dozuyla intravenöz olarak başlanması ve yakın doz izlemi ile ilk 5-7 günden sonra çukur ilaç düzeyi ölçümüyle doz ayarlanmasıdır. İntravenöz (IV) uygulamadan oral (PO) forma geçiş önerisi ise IV dozun 2 katı PO doz şeklindedir. Bu standart uygulamalar için pediatrik popülasyona özgü verilerin klinik kanıtları sınırlı düzeydedir. Bu çalışmada, pediatrik HKHT hastalarında ideal CsA başlangıç dozunun ve IV-PO dönüşüm katsayısının bulunması hedeflenmiştir.

**Metod:** Çalışma tek merkezli, retrospektif, gözlemsel kohort tasarımıdır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2016 – Aralık 2025 aralığında 10 yıllık süreçte allojenik HKHT uygulanan, GVHH profilaksisi amacıyla CsA tedavisi kullanılan ve düzenli ilaç düzeyi izlemi bulunan pediatrik hastalar çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde bu süreçte izlenen hastalarda GVHH profilaksi uygulamaları EBMT önerilerine uygun şekilde yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada 115 nakil değerlendirildi. Yaş ortancası 9,2 yıl (0,5–19,3) olup hastaların %63,5'i erkekti. Nakil endikasyonlarının %49,6'sı malign, %50,4'ü benign hastalıklardı. GVHH profilaksisinde vakaların %71'inde klasik GVHD profilaksisi (CsA ve metotreksat), %24'ünde post-ransplant siklofosamid yaklaşımı (CsA ve MMF ile birlikte) kullanıldı.



## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-31

Referans Numarası: 42

**KRONİK SKLEROTİK CİLT GVHD OLGULARINDA TEK MERKEZ DENEYİMİ**Fazıl Çağrı Hunutlu<sup>1</sup>, Ezel Elgün<sup>2</sup>, Vildan Özkocaman<sup>2</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>2</sup><sup>1</sup>Bursa Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniği<sup>2</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş-Yöntem:** Graft versus Host Hastalığı (GVHD), allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası donör immün sisteminin alıcı dokularına karşı geliştirdiği immün yanıt sonucu ortaya çıkan, transplant ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Profilaksi ve hazırlık rejimindeki gelişmelere rağmen, nakil sonrası aGVHD %20-50, cGVHD ise %30-40 oranında görülmeye devam etmektedir.

Özellikle kronik GVHD (cGVHD), otoimmünite benzeri doku hasarı ve fibrozisle karakterize olup, olguların yaklaşık %80'inde cilt tutulumu ile seyretmektedir. Cilt tutulumunun "Sklerotik" formu (S-cGVHD), yarattığı fonksiyonel kısıtlılıklar ve tedaviye dirençli doğasıyla yönetimi en zorlu klinik tablolardan biridir. Bu çalışmada, merkezimizde 2013-2024 yılları arasında takip edilen ve sklerotik cilt cGVHD gelişen olguların demografik özellikleri, klinik seyirleri ve tedavi yanıtlarının retrospektif olarak irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın medyan yaşı 40 olup, kohortun büyük çoğunluğunu (%88.9) erkek hastalar oluşturmaktadır. Primer hematolojik tanı dağılımı incelendiğinde; 7 hastada Akut Myeloid Lösemi (AML), 2 hastada ise Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) saptanmıştır.

Transplantasyon özelliklerine bakıldığında; hastaların 5'ine (%55) tam uyumlu kardeşten, 4'üne (%45) ise tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılmıştır. Hazırlık rejimi olarak 5 hastada Tüm Vücut Işınlaması (TBI) tabanlı rejimler, 4 hastada ise Busulfan-Siklofosamid tercih edilmiştir. GVHD profilaksisi, 5 hastada standart Siklosporin-Metotreksat kombinasyonu ile, 4 hastada ise post-transplant Siklofosamid (PT-Cy) protokolü ile sağlanmıştır.

Tüm hastalarda birinci basamak steroid tedavisine direnç veya bağımlılık gelişmesi üzerine tedaviye JAK1/2 inhibitörü Ruksolutinib eklenmiştir. Tedavi yanıtı değerlendirildiğinde; 2 hastada Tam Yanıt (CR), 4 hastada Kısmi Yanıt (PR) elde edilirken, 3 hastada (%33) Ruksolutinib tedavisi altında progresyon gözlenmiştir. Takip süresi içerisinde 2 olguda primer hastalığa ait nüks gelişmiş ve 1 hasta eksitus olmuştur.

**Tartışma:** Kronik GVHD'nin sklerotik formu (S-cGVHD), patofizyolojisindeki yoğun fibrozis ve doku hasarı nedeniyle allojeneik kök hücre nakli sonrası morbiditeyi en çok artıran komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda, 2013-2024 yılları arasında izlenen ve sklerotik cGVHD gelişen olguların yönetimi irdelenmiştir. Literatür verileri, birinci basamak steroid tedavisine yanıtın bu formda %20-30 gibi sınırlı düzeylerde kaldığını göstermektedir; nitekim bizim kohortumuzda da 9 hastanın tamamının (%100) ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duyması bu dirençli doğayı doğrulamaktadır.

Günümüzde ikinci basamakta sıkça başvuru alan JAK1/2 inhibitörü Ruksolutinib ile başarı oranları literatürde %40 civarında bildirilmekle birlikte<sup>1</sup>, serimizdeki olguların %33'ünde (n=3) Ruksolutinib tedavisi altında progresyon gözlenmiştir. Ayrıca takip süresince iki hastada nüks ve bir hastada eksitus gelişmesi, sklerotik formun immün rekonstitüsyon ve 'graft-versus-lösemi' (GvL) etkisi üzerindeki olumsuz yansımalarını ortaya koymaktadır. Bu veriler, sklerotik fenotipin yönetiminde sadece inflamatuvar yolakların (JAK-STAT) hedeflenmesinin yeterli olmayabileceğini, yerleşik fibrozisin geri döndürülmesinde yeni nesil anti-fibrotik ajanlara duyulan ihtiyacın devam ettiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik sklerotik cilt GVHD, Ruksolutinib, Allojeneik kök hücre nakli

**Kaynaklar**

Jagasia, M.H.; Greinix, H.T.; Arora, M.; Williams, K.M.; Wolff, D.; Cowen, E.W.; Palmer, J.; Weisdorf, D.; Treister, N.S.; Cheng, G.S.; et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 21, 389-401.e1

Arai, S.; Arora, M.; Wang, T.; Spellman, S.R.; He, W.; Couriel, D.R.; Urbano-Ispizua, A.; Cutler, C.S.; Bacigalupo, A.A.; Battitwalla, M.; et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 21, 266-274

Harris, A.C.; Young, R.; Devine, S.; Hogan, W.J.; Ayuk, F.; Bunworasate, U.; Chansawangphuwana, C.; Efebera, Y.A.; Holler, E.; Litzow, M.; et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant 2016, 22, 4-10

Olivieri, A.; Mancini, G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. Cells 2024

Lee, S.J.; Vogelsang, G.; Flowers, M.E.D. Chronic Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2003, 9, 215-233

Tablo 1.

Tablo 1: Genel Hasta Karakteristikleri		
	n/9	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	8	88.9
Kadın	1	11.1
<b>Yaş (yıl)</b>	40 (22-63)	
<b>Tanı</b>		
AML	7	77.8
ALL	2	22.2
<b>Donör Tipi</b>		
MSD	5	55.5
MUD	4	44.5
<b>Nakil Hazırlık Rejimi</b>		
Myelosülfat	9	100
<b>Hazırlık Rejiminde TBI</b>	5	55.5
<b>GVHD Profilaksisi</b>		
Siklosporin + MTX	5	55.5
PT-Cy	4	44.5
<b>Ruksolutinib Kullanım Süresi (ay)</b>	6.4 (0.4-25.6)	
<b>Ruksolutinib Yanıtı</b>		
Tam Yanıt	2	22.2
Parçiyel Yanıt	4	44.5
Yanıtız	3	33.3
<b>Ruksolutinib Altında CMV Reaktivasyonu</b>	3	33.3
<b>Tedavi Altında Anemi (&lt;10 g/dL)</b>	4	44.5
<b>Tedavi Altında Trombositopeni (&lt;50.000 10<sup>9</sup>/L)</b>	1	11.1
Nüks Varlığı	2	22.2
Eksitus Varlığı	1	11.1

AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, MSD: Tam Uyumlu Kardeş Donör, MUD: Tam Uyumlu Akraba Dışı Donör, TBI: Tüm Vücut Işınlaması, GVHD: Graft-Versus-Host Hastalığı, MTX: Metotreksat, PT-Cy: Nakil Sonrası Siklofosamid Uygulanması, CMV: Sitomegalovirüs.

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-32

Referans Numarası: 47

**POST-SIKLOFOSFAMİD TEMELLİ GVHH PROFİLAKSİNİNDE DÜŞÜK DOZ ANTI-T LENFOSİT GLOBULİN MARUZİYETİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**Mehmet Dokumaç<sup>1</sup>, Derya Üstün Eroğlu<sup>2</sup>, Elçin Erdoğan Yücel<sup>2</sup>, Aybüke Olgun<sup>2</sup>, Züleyha Can Erdi<sup>2</sup>, Gökhan Sezgin<sup>3</sup>, Zehra Narlı Özdemir<sup>2</sup>, Cengiz Ceylan<sup>2</sup>, Oktay Bilgir<sup>2</sup><sup>1</sup>Izmir Şehir Hastanesi, Klinik Eczacılık Birimi<sup>2</sup>Izmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği<sup>3</sup>Izmir Şehir Hastanesi

**Giriş ve Amaç:** Post-siklofosamid (PTCy) ve anti-T-lenfosit globulin (ATLG), allojenik hematopoietik kök hücre naklinde (allo-HKHN) greft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi için etkili stratejilerdir ve giderek daha fazla kombinasyon halinde kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Yeni kanıtlar, mutlak lenfosit sayısı (ALC) ile ATLG klinik sonuçları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir<sup>2</sup>, ancak bu ilişki PTCy bazlı profilaksi özelinde henüz değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, GVHH profilaksisi için PTCy ve ATLG kombinasyonu alan hastalarda ATLG dozu ve ALC'nin klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Mayıs 2024 ile Ocak 2026 tarihleri arasında allo-HKHN olan ve nakil öncesi ATLG (Grafalon®) ile PTCy (gün +3/+4, toplam 60-100 mg/kg) kombine GVHH profilaksisi alan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Protokol gereği tüm hastalarda +5. gün siklosporin A (CsA) ve haploidentikal nakil alıcılarında ise CsA'ya ek olarak mikofenolat mofetil başlanmıştır. Merkezimizin protokolünde daha düşük dozda ATLG rejimi (kümülatif doz < 10 mg/kg) kullanılmıştır. Tedavi öncesi ALC (hücre/ $\mu$ L) ilk ATLG infüzyonunun yapıldığı gün kaydedilmiştir. ATLG dozları toplam mg ve mg/kg olarak değerlendirilmiştir. Genel sağlıkım (OS), progresyonsuz sağlıkım (PFS), GVHH'siz sağlıkım, sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonsuz sağlıkım ve BKV virüsü (BKV) olaysız sağlıkım, nötrofil, trombosit, lenfosit engraftman günleri analiz edildi. Hayatta kalma olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalar için Log-rank testi) kullanılarak hesaplandı. ATLG dozu ve ALC dahil olmak üzere temel değişkenlerin etkisi, değişkenlerin medyan kesme değeri ile kategorize edildiği Cox orantılı risk regresyon modelleri (HR ve %95 GA) kullanılarak değerlendirildi. Engraftman günleri

ile ATLG dozu ve ALC sayısı arasındaki korelasyon analizleri için Pearson katsayıları hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak tanımlandı. Analizler IBM SPSS Statistics yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

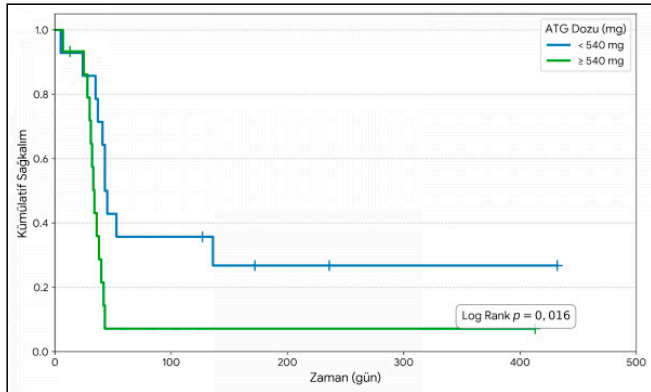
**Bulgular:** Toplamda 29 hasta (medyan yaş 61 (21–69), %51,7 kadın) retrospektif analize dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve transplantasyon özellikleri Tablo 1'de listelenmiştir. Medyan takip süresi 189 gün (13–497) idi. Toplam ATLG dozu  $\geq 540$  mg, daha düşük dozlara kıyasla CMV reaktivasyonu riskinin daha yüksek olmasıyla anlamlı bir şekilde ilişkiliydi (HR = 2,76; %95 GA: 1,16–6,56). CMV reaktivasyonu insidansı, mg/kg cinsinden ATLG dozu ve ALC sayısı tarafından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde etkilenmedi ( $p > 0,05$ ). Daha düşük ALC ( $< 220$  hücre/ $\mu$ L) değerlerine sahip hastalarda, BKV enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek risk saptanmıştır ( $p = 0,017$ ). ATLG'nin toplam kümülatif dozu (mg) ile lenfosit engraftmanı süresi arasında zayıf-orta düzeyde pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r = 0,382$ ;  $p = 0,045$ ). ATLG dozlaması (mg/kg veya mg) veya ALC değeri ile nötrofil, trombosit engraftmanı süresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). ALC sayısı ve ATLG dozlaması diğer sağkalm sonlanım noktaları ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamız, daha yüksek kümülatif ATLG dozlarının CMV reaktivasyonu riskini önemli ölçüde artırdığını ve lenfosit engraftmanı geciktirdiğini, ALC'nin PTCy ve ATLG kombinasyonu alan hastalarda BKV enfeksiyonu için bir risk belirteci olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Genel olarak, bu bulgular PTCy ile birlikte kullanıldığında, sabit ağırlıklı doz yerine dikkatli ATLG doz optimizasyonunun önemini vurgulamakta ve ATLG maruziyet–yanıt ilişkilerini daha da netleştirmek ve bireyselleştirilmiş profilaksi stratejilerini iyileştirmek için daha büyük ölçekli çalışmaların gerekliliğini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** ATLG, post-siklofosfamid, PTCy, graft-versus-host hastalığı, profilaksi

#### Kaynaklar

- Luo C, Huang X, Wu G, et al. Combination of Anti-thymocyte Globulin with Post-transplant Cyclophosphamide for GVHD Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Cell Ther.* 2025;31(1):32.e1-32.e15. doi:10.1016/j.jctc.2024.07.017
- Turki AT, Klisanin V, Bayraktar E, et al. Optimizing anti-T-lymphocyte globulin dosing to improve long-term outcome after unrelated hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Am J Transplant.* 2020;20(3):677-688. doi:10.1111/ajt.15642



Şekil 1. CMV reaktivasyonu olmaksızın sağkalm

**Tablo 1.** GVHH profilaksisi için PTCy ve düşük doz ATLG alan hastaların demografik, klinik ve nakil özelliklerinin dağılımı

	Toplam hasta sayısı n = 29 (%100)	Medyan (Min–Maks)
Yaş (yıl)		61 (21–69)
Ağırlık (kg)		73 (45–122)
Cinsiyet		
Erkek	14 (48,3)	
Kadın	15 (51,7)	
Hematolojik Tanı		
AML	24 (82,8)	
Diğer	5 (17,2)	
Donör-Alıcı Uyumu		
10/10	5 (17,2)	
9/10	18 (62,1)	
Haploidentikal	6 (20,7)	
Akut GVHH	10 (34,5)	
Relaps	7 (24,1)	
Ölüm	5 (17,2)	
CMV reaktivasyonu	23 (79,3)	
BK virüs enfeksiyonu	5 (17,2)	
ATLG dozu (mg/kg)		6,4 (2,7–9,05)
ATLG dozu (mg)		540 (200–720)
ALC (hücre/ $\mu$ L)		220 (0–470)
ALC engraftmanı süresi (gün)		38,5 (16–125)
Nötrofil engraftmanı (gün)		15 (11–32)
Trombosit engraftmanı (gün)		15,5 (10–33)

## ■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

### SS-33

Referans Numarası: 98

## PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nurgül Yönyül, Hatice İlgen Şaşmaz, Ali Bülent Antmen

Acıbadem Adana Hastanesi

**Giriş:** Primer immün yetmezlikler (PİY), genetik kökenli, humoral ve/veya hücrel immün sistem defektleri ile karakterize heterojen hastalık grubudur. Ağır formlarda kuratif tek tedavi seçeneği allojenik hematopoietik kök hücre naklidir (HKHN). En sık nakil endikasyonları Ağır kombine immün yetmezlikler, kronik granüloamatöz hastalıklardır.

HKHN'nin amacı; defektif immün sistemi donör kaynaklı sağlıklı hematopoietik kök hücrelerle replase etmek, fonksiyonel T hücre, B hücre ve/veya NK hücre oluşturmak, enfeksiyon, otoimmünite ve malignite riskini ortadan kaldırmaktır.

Bu çalışmada Acıbadem Adana Hastanesinde Primer İmmün Yetmezlik tanısı ile yaptığımız nakilleri ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

**Method:** 2016–2025 yılları arasında Acıbadem Adana Hastanesi Kemik İliği Nakli ünitesinde primer immün yetmezlik tanısı ile nakil yapılmış olan 70 hastanın kayıtları, nakil tipleri, verilen hazırlık rejimleri, sağkalm ve komplikasyonlar bu çalışmada değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli ünitesinde 2016–2025 yılları arasında toplam 551 allojenik kemik iliği nakli yapılmıştır. Bu nakillerin 70'i primer immün yetmezlik tanısı olan hastalara yapılmıştır. Hastaların 56'sının ağır kombine immün yetmezlik tanısı genetik olarak mevcuttu. Diğer hastalar akım sitometri ve diğer immünojenik tetkikleri ile ağır kombine immün yetmezlik tanısı almıştı. Engraftman yetmezliği nedeniyle 1 hastaya, engraftman kaybı nedeniyle 4 hastaya 2. Kez nakil yapılmıştır. Nakil sırasında hastalarımızın ortalama yaşı 6 olarak bulunmuştur. Nakil olan hastaların 38'i (%55) erkek, 32'si (%45) kadındı. Nakillerin 25 tanesi (%35) akraba dışı, 45 tanesi akraba içi (%65) idi. Akraba içi nakillerin 5 tanesi haploidentikal nakildi. Nakillerde kök hücre kaynağı olarak 38 (%55) hastada kemik iliği, 31 (%45) hastada periferik kan, 1 hastada kemik iliği ve periferik kök hücre ile beraber kullanıldı. Nakillerin 36 tanesinde (%51)

treosulfan bazlı hazırlık rejimi kullanıldı. Nakil sonrası dönemde 8 hasta erken dönemde (ilk 100 günde) olmak üzere toplam 12 hasta ex oldu.

**Tartışma:** Primer immün yetmezlikler, immün sistemin doğuştan gelen fonksiyonel veya sayısal bozukluklarıdır. Ağır formlarda küratif tek tedavi seçeneği allojenik hematopoietik kök hücre naklidir. Nakildeki azaltılmış yoğunluklu rejimler, GVHD profilaksisinde kullanılan ajanlardaki güncel gelişmeler ile nakil başarı oranları artmış ve nakil sonrası komplikasyonlar azalmıştır. Son yıllarda artmış farkındalık, gelişmiş tanısız flow sitometri testleri, genetik testler ile tanı süreci kolaylaşmıştır. Nakil sırasında azaltılmış toksisiteli rejimlerin kullanılması, nakil sırasındaki bakımın iyileştirilmesi, tam uyumlu donör bulunamadığında haploidentik donörün kullanılma imkanı olması gibi faktörlerle primer immün yetersizliklerde bölgemizde yapılan allojenik hematopoietik kök hücre nakil başarı oranları artmıştır. Bu retrospektif çalışmada 2016-2025 yılları arasındaki 10 yılda Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli ünitesinde primer immün yetmezlik tanısı ile nakil yapılmış olan 70 hastanın sonuçları verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** immün yetmezlik, allojenik kemik iliği nakli

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-34

Referans Numarası: 122

### KRONİK GVHH'DA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI VE KLİNİK SONUÇLAR: RETROSPEKTİF TEK MERKEZ ÇALIŞMA

Recep Çeçen<sup>1</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>2</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>2</sup>, Guldana Zulfıyeva<sup>2</sup>, Ayşe Salihoglu<sup>2</sup>, Deniz Özmen İbiş<sup>2</sup>, Umut Yılmaz<sup>2</sup>, Ahmet Emre Eşkazan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İç Hastalıkları

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İç Hastalıkları, Hematoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Kronik graft-versus-host hastalığı (kGVHH), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) sonrası artan morbidite, yaşam kalitesinde azalma ve nonrelaps mortalite ile ilişkilidir<sup>(1)</sup>. Kortikosteroidler kGVHH'nin ilk basamak tedavisidir. KGVHH %50-60'ı steroid refrakter veya steroid bağımlı olarak seyretmektedir<sup>(2)</sup>. Ruksolitinib, Janus kinaz (JAK) 1/2 inhibitörüdür. Çok merkezli retrospektif çalışmalar ve gerçek yaşam verileri, REACH3 çalışması, ruksolitinibin en iyi mevcut tedaviye göre genel yanıt oranı, failure-free survival ve semptom kontrolünde üstünlüğünü ortaya koymuştur ve bu etkinliğin uzun dönemde sürdüğü bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Bu çalışma tek merkez deneyimini sunmaktadır.

**Yöntem:** Bu retrospektif tek merkezli çalışmada, AKHN sonrası steroid refrakter/bağımlı kGVHH gelişen ve ruksolitinib alan 19 hasta değerlendirildi. Demografik özellikler, tanı, nakil tipi, kGVHH evresi, organ tutulumu, nakilden kGVHH'ye kadar geçen süre, ruksolitinib dozu ve başlama zamanı, eşlik eden immünyüpresif tedaviler, nüks ve mortalite verileri kaydedildi. Tedavi yanıtı, organ tutulumunda klinik düzelme ve steroid gereksiniminde azalma olarak tanımlandı. ORR, yanıt süresi, yanıt kaybı ve NRM değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 19 hastanın %78,9'u erkekti. En sık tanılar AML (%31,6) ve T-ALL (%21,1) idi. Hastaların %73,7'sine matched related donor nakli uygulanmıştı. KGVHH evresi hafif %73,7, orta %21,1 ve ağır %5,3 idi. En sık organ tutulumu ciltte (%63,2) ve karaciğerde (%21,1) izlendi; %10,5 hastada iki veya daha fazla organ tutulumu vardı.

Ruksolitinib tedavisine başlama dozu medyan 15 mg idi. Doz dağılımı: 5 mg (%10,5), 10 mg (%36,8), 15 mg (%5,3), 20 mg (%42,1), 40 mg (%5,3). KGVHH başlangıcından ruksolitinib tedavisine başlanmasına kadar geçen medyan süre 421 gündür.

Hastaların %89,5'inde eşzamanlı olarak steroid kullanıldı. Doz medyan 60 mg idi (24-100). Kombinasyon tedavi oranı %84,2 olup eşlik eden ajanlar MMF (%73,7), CsA (%47,4), imatinib (%36,8), rituksimab (%36,8), takrolimus (%26,3), sirolimus (%26,3), ECP (%15,8) ve MSC (%10,5) idi. Hastaların %47,4'ünde doz arttırımı, %42,1'inde doz azaltımı yapıldı.

Ruksolitinib kesilme oranı %52,6 idi. Kesilme nedenleri nüks, ölüm, tam yanıt ve diğer nedenler için ayrı ayrı %20; yanıtızlık ve yan etki için %10 olarak saptandı. Medyan kullanım süresi 260 gün (42-1140) idi. Yanıt dağılımı tam yanıt %15,8, parsiyel yanıt %68,4 ve stabil hastalık %15,8 olup ORR %84,2 olarak hesaplandı.

**Tartışma:** Ruksolitinib, steroid refrakter/bağımlı kGVHH'de REACH3 ile ikinci basamak standart seçeneklerden biri haline gelmiştir. Bu çalışmada 24. haftada ORR %49,7, kontrol grubunda %25,6; hasta bildiri semptom

yanıtı ise %24,2'ye karşı %11 olarak bildirilmiştir. Üç yıllık analizde medyan failure-free survival 38,4 ay, 36 aylık NRM %17,8 ve nüks/rekürrens %8,5 bulunmuştur<sup>(5)</sup>.

Gerçek yaşam serilerinde ORR %57,1-70,7, tedavi kesilme oranları %32,9-43,9, iki yıllık nüks insidansı %17,1 ve mortalite %14,3-22 arasında bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Bizim serimizde ORR %84,2, yanıtızlık oranı %15,8 ve tedavi kesilme oranı %52,6 bulundu. Kesilme nedenlerinin dağılımı literatürle uyumluydu. Görece yüksek ORR, REACH3'teki sabit hafta-24 değerlendirme üzerine karşın gerçek yaşamda "en iyi yanıt" yaklaşımı ve küçük örneklem ile açıklanabilir.

Tartışmalar, ruksolitinibin başlangıç tedavisine dahil edilip edilmeyeceği, belumosudil ile ruksolitinib arasındaki sıralama ve kombinasyon stratejileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. ROCKstar çalışmasında ORR %74-77 ile belumosudil 2. basamakta alternatif olarak onaylanmıştır. Ruksolitinib ve belumosudil kombinasyonu, 20 hastalık bir seride ORR %55 ile ümit vericidir; bu bulgu prospektif çalışmalarda doğrulanmalıdır<sup>(7)</sup>. kGVHH'de "gerçek yanıt" değerlendirmek için organ yanıtlarına ek olarak yaşam kalitesi ölçütlerinin rutin analiz setlerine dahil edilmesi gerekmektedir. REACH3 çalışmasında mLSS ile semptom yanıtının ayrıştırılabilmesi, bu ihtiyacın klinik karşılığını açıkça göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik GVHH, Ruksolitinib, Steroid, AML, Cilt, Karaciğer

#### Kaynaklar

Vadakkal, Grashma et al. "Updates in chronic graft-versus-host disease: novel treatments and best practices in the current era." Bone marrow transplantation vol. 59,10 (2024): 1360-1368. doi:10.1038/s41409-024-02370-8

Wu, Hengwei et al. "Evaluation of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation." JAMA Network Open Vol. 4, 1 e2034750. 4 Jan. 2021, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.34750

Zeiser R, Russo D, Ram R, et al. Ruxolitinib in Patients With Corticosteroid-Refractory or Corticosteroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of the Phase III REACH3 Study. J Clin Oncol. 2025;43(23):2566-2571. doi:10.1200/JCO-24-02477

Zeiser R, Russo D, Ram R, et al. Ruxolitinib in Patients With Corticosteroid-Refractory or Corticosteroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of the Phase III REACH3 Study. J Clin Oncol. 2025;43(23):2566-2571. doi:10.1200/JCO-24-02477

Escamilla Gómez, V., García-Gutiérrez, V., López Corral, L. et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplant 55, 641-648 (2020). https://doi.org/10.1038/s41409-019-0731-x

Caputo J, Peddireddi A, Bhatta S, et al. Combination of ruxolitinib and belumosudil is tolerable and induces responses despite treatment failure as monotherapies. Leuk Lymphoma. 2025;66(1):131-138. doi:10.1080/10428194.2024.2409876

**Yanıtlı (CR/PR) vs yanıtız (NR) karşılaştırması Not: Kategorik değişkenler için Fisher exact testi, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.**

Değişken	Yanıtlı (CR/PR)	Yanıtız (NR)
Ruksolitinib başlangıç dozu, mg	15 (10-20) [n=16]	15 (12.5-17.5) [n=3]
kGVHD başlangıcından ruksolitinib başlama süresi, gün	393 (239.25-814.5) [n=14]	376.5 (206.25-546.75) [n=2]
Steroid dozu, mg	60 (36-80) [n=15]	50 (37-75) [n=3]
Erkek cinsiyet	13/16 (81.2%)	2/3 (66.7%)
Nakil tipi 1	11/16 (68.8%)	3/3 (100.0%)
kGVHD evre ≥2	4/16 (25.0%)	1/3 (33.3%)
Karaciğer tutulumu	2/16 (12.5%)	2/3 (66.7%)
≥2 organ tutulumu	2/16 (12.5%)	0/3 (0.0%)
Eşlik eden steroid	14/16 (87.5%)	3/3 (100.0%)
MMF	11/16 (68.8%)	3/3 (100.0%)
CsA	7/16 (43.8%)	2/3 (66.7%)
Takrolimus	3/16 (18.8%)	2/3 (66.7%)
Sirolimus	3/16 (18.8%)	2/3 (66.7%)
ECP	2/16 (12.5%)	1/3 (33.3%)
Imatinib	6/16 (37.5%)	1/3 (33.3%)
Ritüksimab	6/16 (37.5%)	1/3 (33.3%)
MKH (MSC)	1/16 (6.2%)	1/3 (33.3%)
Doz arttırımı	7/16 (43.8%)	2/3 (66.7%)
Doz azaltımı	6/16 (37.5%)	2/3 (66.7%)
Ruksolitinib kesilmesi	9/16 (56.2%)	1/3 (33.3%)
Nüks	3/16 (18.8%)	1/3 (33.3%)

## Ruksolitinin ile ilgili özet bulgular

Değişken	Değer
Başlangıç dozu (mg), medyan (CAA)	15 (10-20)
Başlangıç dozu dağılımı	5 mg: 2 (10.5%); 10 mg: 7 (36.8%); 15 mg: 1 (5.3%); 20 mg: 8 (42.1%); 40 mg: 1 (5.3%)
kGVHD başlangıcından ruksola başlama süresi (gün), medyan (CAA)	n=16: 393 (191-775)
Eşlik eden steroid	17/19 (%89.5) (yok: 1, eksik: 1)
Steroid dozu (mg), medyan (CAA)	n=18: 60 (34-80)
Kombinasyon tedavisi (en az 1 ek ajan)	16/19 (%84.2)
Eşlik eden ajanlar (hasta bazında)	Imatinib 7/19 (%36.8), ECP 3/19 (%15.8), Sirolimus 5/19 (%26.3), CsA 9/19 (%47.4), Takrolimus 5/19 (%26.3), MMF 14/19 (%73.7), MKH (MSC) 2/19 (%10.5), Rituksimab 7/19 (%36.8)
Doz arttırımı	9/19 (%47.4)
Doz azaltımı	8/19 (%42.1); değerlendirilebilir: 8/14 (%57.1); eksik: 5
Ruksolitinin kesilmesi	10/19 (%52.6)
Kesilme nedenleri (kesilenler içinde)	Tam yanıt 2/10 (%20.0); Ölüm 2/10 (%20.0); Nüks 2/10 (%20.0); Yanıtız 1/10 (%10.0); Yan etki 1/10 (%10.0); Diğer 2/10 (%20.0)
Kesilme tarihi olanlarda kullanım süresi (gün), medyan (CAA)	n=4: 260 (110-575)
Yanıt (CR/PR/NR)	CR 3 (%15.8); PR 13 (%68.4); NR 3 (%15.8)
ORR (CR+PR)	16/19 (%84.2)

## ■ Akut Lösemi

SS-35

Referans Numarası: 124

## SEKONDER AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melis Bektaş, Serhat Çelik, Güldane Cengiz Seval, Selami Koçak Toprak, Pervin Topuoğlu, Meltem Kurt Yüksel

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

**Giriş:** Sekonder akut miyeloid lösemi (s-AML), önceden var olan miyeloid neoplaziler veya sitotoksik tedavilere bağlı gelişen ve de novo AML'ye kıyasla daha kötü prognozlu bir hastalık grubudur (1,2). Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) bu hastalarda küratif potansiyele sahip tek tedavi seçeneğidir; ancak nüks ve nakil ilişkili mortalite sağkalımı sınırlandırmaktadır (2,3).

WHO 2022 ve ICC sınıflamaları miyelodisplazi ilişkili genetik değişiklikleri vurgulayarak s-AML'yi biyolojik olarak ayrı bir alt grup olarak tanımlamıştır (4,5). Kompleks sitogenetik ve yüksek riskli ELN kategorileri nakil sonrası sağkalımı olumsuz etkileyebilmektedir (1,2). Bu çalışmada merkezimizde allo-HKHN planlanan sekonder AML hastalarında sağkalımı etkileyen klinik ve sitogenetik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Merkezimizde 2015–2025 yılları arasında sekonder AML tanısı alan 57 erişkin hasta retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların 53'üne (%93) allo-HKHN uygulandı. Tanılar ELN 2022 ve WHO 2022 kriterlerine göre doğrulandı (1,4). Klinik, sitogenetik, moleküler ve nakil ile ilişkili değişkenler kaydedildi.

Genel sağkalım (OS), nakil tarihinden ölüm veya son kontrole kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım Kaplan–Meier yöntemi ile hesaplandı, prognostik faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 57 hastanın ortanca yaşı 58.4 yıl (23–74) olup 36'sı (%63) erkek, 21'i (%37) kadındı. Hastaların %78.9'unda miyelodisplazi ilişkili öncül hastalık, %21.1'inde tedavi ilişkili AML (t-AML) vardı. Solid tümör öyküsü bulunan 7 hastanın 6'sında meme kanseri mevcuttu.

Ortanca kemik iliği blast oranı %20 (10–90) idi. Kompleks karyotip %10.5, TP53 mutasyonu %5.3 oranında saptandı. NGS analizinde en sık ASXL1 (%12.3), U2AF1 (%10.5) ve IDH2 (%8.8) mutasyonları görüldü. Hastaların %52.6'sına miyeloablatif, %40.4'üne azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi uygulandı. En sık verici tipi tam uyumlu kardeş donördü (%40.4).

Tüm kohortta medyan OS  $17.2 \pm 2.35$  ay (95% GA 12.59–21.81) idi. Kompleks karyotipi olan hastalarda medyan OS 6 ay iken kompleks olmayanlarda 17.3 ay bulundu ( $p=0.04$ ). Erkek hastalarda medyan OS 19.3 ay, kadınlarda 12.7 ay idi ( $p=0.011$ ).

Tek değişkenli analizde yaş (HR 1.039,  $p=0.007$ ), erkek cinsiyet (HR 0.437,  $p=0.014$ ) ve kompleks karyotip (HR 2.68,  $p=0.049$ ) anlamlı bulundu. Çok değişkenli analizde yaş (HR 1.03,  $p=0.027$ ), cinsiyet (HR 0.39,  $p=0.008$ ) ve kompleks karyotip (HR 2.98,  $p=0.048$ ) bağımsız prognostik faktör olarak kaldı. En sık ölüm nedeni enfeksiyon (%28.1) olup toplam mortalite %64.9 idi. t-AML ile miyelodisplazi ilişkili s-AML arasında sağkalım farkı saptanmadı ( $p=0.312$ ).

**Tartışma:** Bulgularımız sekonder AML'nin allojenik nakil sonrası da yüksek riskli bir hastalık olduğunu göstermektedir. Medyan OS'nin 17.2 ay olması literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur (2). Kompleks sitogenetik en önemli hastalık ilişkili prognostik faktör olarak belirlenmiştir (1,2).

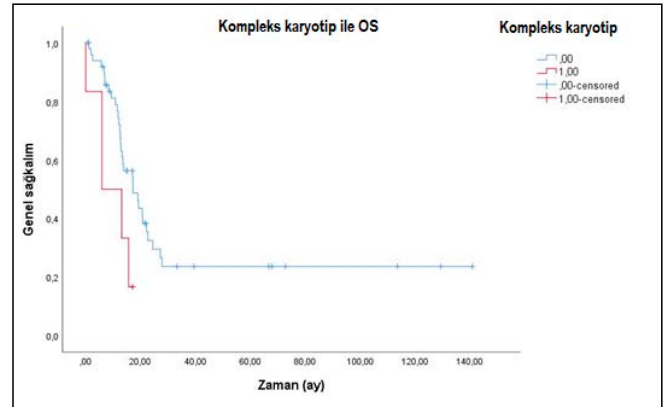
Yaşın bağımsız prognostik faktör olması dikkat çekicidir ve her bir yaş artışı mortalite riskini yaklaşık %3 artırmıştır. Enfeksiyonun en sık ölüm nedeni olması, yaş ile artan enfeksiyon duyarlılığı ve nakil ilişkili komplikasyonların sağkalım üzerindeki etkisini düşündürmektedir (3). Erkek cinsiyet ile daha uzun sağkalım arasındaki ilişki literatürden farklıdır ve hasta dağılımındaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Moleküler mutasyonların sağkalım ile ilişkili bulunmaması örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir.

**Sonuç:** Sekonder AML'de allojenik kök hücre nakli sağkalımı artırmakla birlikte hastalığın olumsuz etkilerini tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Kompleks sitogenetik ve yaş en güçlü bağımsız prognostik faktörlerdir. Enfeksiyon ilişkili mortalite önemli bir sorundur. Bulguların doğrulanması için daha geniş ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyeloid lösemi, allojenik hematopoetik kök hücre nakli

## Kaynaklar

1. Döhner H Blood. 2022.
2. Núñez-Torrón Stock C Blood. 2019
3. Metheny L J Clin Oncol. 2020
4. WHO Classification of Haematolymphoid Tumors 2022
5. Arber DA Blood 2022.



Grafik 1. Kompleks karyotip olan s-AML tanılı hastaların OS daha düşük bulundu

Tablo 1. s-AML tanılı hastaların demografik verileri

Hastaların Demografik özellikleri	N=57, (%)
Cinsiyet (E/K)	36 (%37)/ 21 (%63)
Yaş (medyan-aralık)	58.4 (23-74)
<b>Myelodisplazi ilişkili tanıları</b>	<b>n= 45 (%78.9)</b>
MDS	25 (%43.9)
KMML	8 (%13.8)
Myelofibrozis	3 (%5.3)
KMPH	4 (%7)
KML	7 (%12.3)
<b>Tedavi ilişkili tanıları</b>	<b>n=12 (%21.1)</b>
MM	4 (%7)
Lenfoma	1 (%1.8)
Solid tümör	7 (%12.3)
<b>Mutasyon durumu</b>	
JAK2	1 (%1.8)
BCR-ABL	5 (%8.8)
<b>RT öyküsü</b>	<b>7 (%12.3)</b>
<b>Kİ blast medyan, %</b>	<b>20 (10-90)</b>
<b>Karyotip analizi</b>	
46,XX	20 (%35.1)
46,XY	30 (%52.6)
Diğer	7 (12.3)

Tablo 2. s-AML tanılı hastaların sitogenetik özellikleri

<b>Kompleks karyotip</b>	<b>6 (%10.5)</b>
<b>Tp53 mutant</b>	<b>3 (%5.3)</b>
<b>del5</b>	<b>2 (%3.5)</b>
<b>del7</b>	<b>3 (%5.3)</b>
<b>NGS mutasyonları</b>	
<b>ASXL1</b>	<b>7 (%12.3)</b>
<b>U2AF1</b>	<b>6 (%10.5)</b>
<b>RUNX1</b>	<b>3 (%5.3)</b>
<b>SRSF2</b>	<b>1 (%1.8)</b>
<b>NPM1</b>	<b>3 (%5.3)</b>
<b>FLT3</b>	<b>1 (%1.8)</b>
<b>IDH2</b>	<b>5 (%8.8)</b>
<b>TET2</b>	<b>4 (%7)</b>
<b>CBL</b>	<b>3 (%5.3)</b>
<b>NF1</b>	<b>3 (%5.3)</b>
<b>WT1</b>	<b>2 (%3.5)</b>

## ■ Hazırlık Rejimi

SS-36

Referans Numarası: 160

**ERİŞKİN AML'DE ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE TREOSULFAN TEMELLİ HAZIRLAMA REJİMLERİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN ÖN ANALİZİ**

Taha Ulutan Kars<sup>1</sup>, Zafer Serenli Yeğen<sup>2</sup>, Mustafa Merter<sup>3</sup>, Emine Melis Yücel<sup>4</sup>, Seda Yılmaz<sup>1</sup>, Elçin Erdoğan Yücel<sup>5</sup>, Merve Çağla Bilek<sup>6</sup>, Osman Kara<sup>7</sup>, Tarık Onur Tiryaki<sup>8</sup>, Ajda Güneş<sup>9</sup>, Esra Terzi Demirsoy<sup>10</sup>, Buğra Sağlam<sup>11</sup>, Asena Dikyar<sup>12</sup>, Şerife Emre Ünsal<sup>13</sup>, Gülşah Akyol<sup>13</sup>, Gül Hasağçebi<sup>14</sup>, Rafet Eren<sup>15</sup>, Toluy Özgümüş<sup>16</sup>, Ali Doğan<sup>17</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>18</sup>, Duygu Gül<sup>19</sup>, Sertaç Durusoy<sup>20</sup>, Ünal Ataş<sup>6</sup>, Murat Yıldırım<sup>19</sup>, Mehmet Yılmaz<sup>20</sup>, Şebnem İzmir Güner<sup>16</sup>, Şahika Zeynep Akı<sup>12</sup>, Mustafa Murat Özbek<sup>8</sup>, İpek Yönel Hindilerden<sup>8</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>6</sup>, Oktay Bilgir<sup>5</sup>, Zehra Narlı Özdemir<sup>5</sup>, Zeynep Arzu Yeğen<sup>4</sup>, Zübeyde Nur Özkurt<sup>4</sup>, Ömür Gökmen Sevindik<sup>22</sup>, Volkan Karakuş<sup>21</sup>, Zafer Güllübaşı<sup>2</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Konya, Türkiye<sup>2</sup>Özel Doruk Nilüfer Hastanesi, Bursa, Türkiye<sup>3</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye<sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye<sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Şehir Hastanesi, İzmir, Türkiye<sup>6</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya, Türkiye<sup>7</sup>Özel Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye<sup>8</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye<sup>9</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye<sup>10</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli, Türkiye<sup>11</sup>Özel Medical Point Gaziantep Hastanesi, Gaziantep, Türkiye<sup>12</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye<sup>13</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Kayseri, Türkiye<sup>14</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye<sup>15</sup>Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye<sup>16</sup>Özel Hisar Hastanesi, İstanbul, Türkiye<sup>17</sup>Van Yüzcü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van, Türkiye<sup>18</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye<sup>19</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye<sup>20</sup>Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, Türkiye<sup>21</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye<sup>22</sup>Özel Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**Amaç:** Treosulfan temelli hazırlama rejimleri, daha düşük organ toksisitesi ve kabul edilebilir non-relaps mortalite profili nedeniyle allojenik hematopoietik kök hücre naklinde (AKHN) giderek daha fazla tercih edilmektedir. Randomize faz III çalışmaları ve büyük gözlemsel seriler, treosulfanın busulfan temelli rejimlerle karşılaştırılabilir hatta bazı hasta gruplarında daha iyi sağkalım sonuçları sağlayabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte gerçek yaşam verileri, özellikle heterojen transplant popülasyonlarında treosulfan temelli rejimlerin etkinliği ve prognostik belirleyicileri hakkında sınırlıdır. Bu çalışmada erişkin akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında treosulfan temelli hazırlama rejimleri ile yapılan AKHN sonuçlarını çok merkezli gerçek yaşam verileri ile değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu retrospektif çok merkezli çalışmada treosulfan temelli hazırlama rejimi ile AKHN yapılan erişkin AML hastaları analiz edildi. Hazırlama rejimleri fludarabin ile birlikte toplam 30 mg/m<sup>2</sup>, 36 mg/m<sup>2</sup> veya 42 mg/m<sup>2</sup> treosulfan içerecek şekilde uygulandı. Primer sonlanım noktası lösemisiz sağkalım (LFS) olarak belirlendi. Donör tipi, nakil sırasındaki hastalık durumu, ELN 2022 risk sınıflaması, HCT-CI skoru ve treosulfan dozu gibi değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkisi Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirildi ve prognostik faktörler Cox regresyon analizi ile araştırıldı.

**Bulgular:** Ön analizde toplam 199 hasta değerlendirildi. Medyan takip süresi yaklaşık 14 ay olup medyan LFS 14.0 ay olarak saptandı. Donör tipine göre yapılan analizde lösemisiz sağkalım açısından anlamlı farklılık izlendi (log-rank p=0.013). Medyan LFS sırasıyla akraba vericide 11.4 ay, akraba dışı vericide 42.8 ay ve haploidentik vericide 8.4 ay olarak bulundu. Nakil sırasında hastalık durumuna göre yapılan analizde CR1'de nakil yapılan hastalarda daha iyi LFS gözlemlendi (p=0.018). Treosulfan dozu ile LFS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.725). ELN 2022 risk grupları arasında da LFS açısından anlamlı fark görülmedi (p=0.519). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde değerlendirilen değişkenlerin hiçbirisi LFS için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmadı.

**Sonuç:** Treosulfan temelli hazırlama rejimleri ile yapılan AKHN, erişkin AML hastalarında gerçek yaşam koşullarında kabul edilebilir lösemisiz sağkalım sonuçları göstermektedir. Donör tipinin sağkalım üzerinde etkili olabileceği gözlenirken treosulfan dozunun LFS üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Bu bulgular, treosulfan temelli hazırlama rejimlerinin

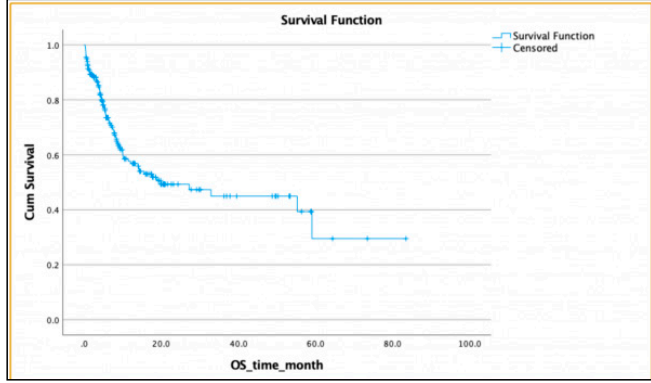
etkinlik açısından busulfan temelli rejimlerle karşılaştırılabilir olabileceğini gösteren literatür ile uyumludur. Çalışmaya eklenmesi planlanan yeni merkez verileri ile hasta sayısı artırılarak daha uzun takip süresi ile nihai analizlerin yapılması planlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** treosulfan, transplantasyon, akut myeloid lösemi

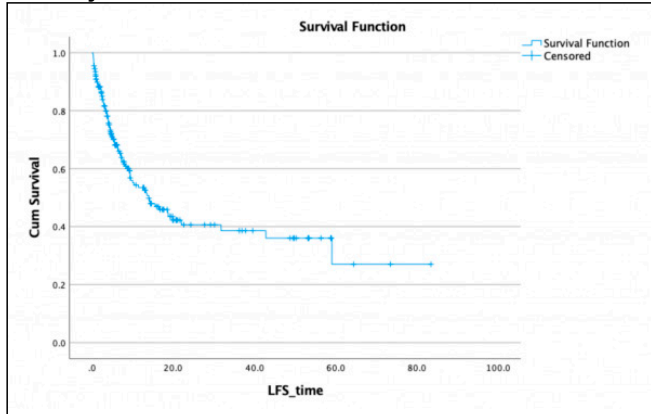
## Kaynaklar

1. Beelen DW, Trenschele R, Stelljes M, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e28-e39. doi:10.1016/S2352-3026(19)30157-7
2. Nagler A, Labopin M, Beelen D, et al. Long-term outcome after a treosulfan-based conditioning regimen for patients with acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2017;123(14):2671-2679. doi:10.1002/cncr.30646
3. Zhu S, Liu G, Liu J, Chen Q, Wang Z. Long-Term Outcomes of Treosulfan- vs. Busulfan-Based Conditioning Regimen for Patients With Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Before Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:591363. Published 2020 Dec 16. doi:10.3389/fonc.2020.591363
4. Evangelidis P, Salvaras G, Vardi A, et al. Treosulfan-based conditioning strategies in older or frail patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2026;19(3):281-294. doi:10.1080/17474086.2026.2613738
5. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(1):5-14. doi:10.1038/bmt.2011.88

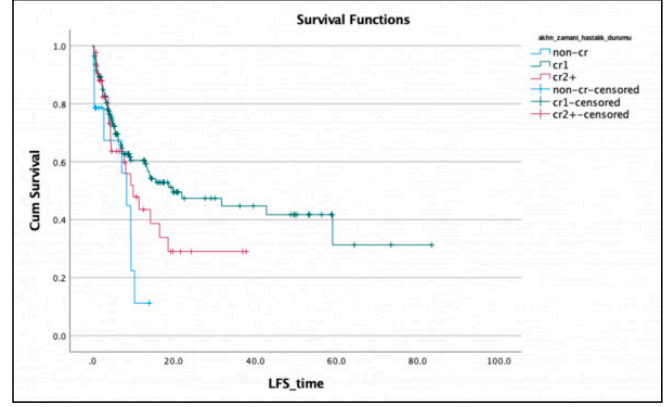
## Genel Sağkalm



## Lösemisiz Sağkalm 1



## Lösemisiz Sağkalm 2



## ■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-37

Referans Numarası: 164

## DARATUMUMAB İÇEREN TEDAVİ REJİMLERİNİN KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİ

**Nazende Karaka<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>2</sup>, Ali Ahadzade<sup>2</sup>, Umud Yılmaz<sup>2</sup>, Ayşe Salihoglu<sup>2</sup>, Deniz Özmen İbiş<sup>2</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, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

**Amaç:** Multipl miyelom(MM) tedavisinde CD38'e karşı geliştirilen monoklonal antikor olan daratumumabın mevcut induksiyon rejimlerine eklenmesinde tedavi etkinliğini artırdığını ortaya koymuştur ve birinci basamak dördü kombinasyonda onay almıştır. Daratumumab içeren induksiyon rejimlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte kök hücre mobilizasyonu üzerindeki etkileri önemli bir klinik soru haline gelmiştir. Daratumumab maruziyetinin, mobilizasyona etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Retrospektif tek merkezde elektronik kayıtlar ve hasta dosyaları incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldı:

•**Grup 1:** Daratumumab içeren tedavi alan hastalar (n=16)

•**Grup 2:** Daratumumab dışı kemoterapi alan hastalar (n=18)

Periferik CD34+ hücre sayısı (mobilizasyon günü)// Aferez seans sayısı

Toplam toplanan CD34+ hücre miktarı ( $\times 10^6$ /kg)

Başarılı mobilizasyon oranı ( $\geq 2 \times 10^6$ /kg), (2-3, 3-5 ve >5 olacak şekilde ayrıca değerlendirildi)

Pleriksafor gereksinimi ve sayısı/Mobilizasyonda kemoterapi gereksinimi

**Engraftman günleri:** Kemik iliği fibrozisi, tanıda kemik iliğinde plazma hücresi oranı ve radyoterapi öyküsünün mobilizasyon üzerine etkisi

Mobilizasyon plt, Hgb, Lenfosit-Monosit oranı, Granülosit-Monosit oranı, CRP, albümin ve CRP/albümin oranı gibi inflamatuvar parametrelerin mobilizasyon başarısına etkisi değerlendirildi.

**Sonuç:** Daratumumab ve almayan grup arasında ve grupların yaş, cinsiyet, hastalık evresi (ISS skoru) ve nakil öncesi yanıt açısından farklılık yoktur. Daratumumab içeren tedavi alan hastalarda mobilizasyon sürecinde pleriksafor gereksiniminin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p = 0.013$ ). Mobilizasyonda kemoterapi gereksinimi daratumumab grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0.021$ )

Kemik iliği fibrozisinin ve radyoterapi öyküsünün mobilizasyon başarısına etkisi açısından analiz edildiğinde iki grup arasında anlamlı sonuç bulunmamaktadır ( $p=0,282$ ) - ( $p=0.900$ ).

Mobilizasyon sürecinde ek destek gereksinimi artmış olmasına rağmen toplanan CD34+ hücre miktarı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,756$ ).

Daratumumab almayan grupta trombosit ve nötrofil engraftmanının istatistiksel olarak daha erken gerçekleştiği görülmüştür. Dara(+) grupta ortalama 11 dara(-)grupta ortalama 10 ( $p=0.017$ ) Nötrofil engraftmanı dara(+) grupta ortalama 11 dara(-) grupta ortalama 10 ( $p<0.001$ )

**Tartışma:** Literatürde de daratumumab içeren rejimlerin periferik CD34+ hücre mobilizasyonunu etkileyebileceği ve pleriksafor kullanım oranlarını artırabileceği bildirilmiştir. Bizim serimizde daratumumab maruziyeti nihai CD34+ hücre verimini veya mobilizasyon başarısızlığı oranını anlamlı şekilde azaltmamıştır. Bununla birlikte Daratumumab alan hastalarda pleriksafor kullanımı ve kemoterapi destekli mobilizasyon ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. Dara(+) grupta pleriksafor ihtiyacı %50'ye karşı %11 ve kemoterapili mobilizasyon ihtiyacı %38'e karşı %6 olarak daha yüksekti; buna karşın aferez gün sayısı ve toplam toplanan CD34+ hücre miktarı benzer kaldı.

Bu bulgular literatür ile uyumludur. CASSIOPEIA çalışmasının mobilizasyon analizinde D-VTd alan hastalarda pleriksafor kullanımı VTd grubuna göre daha yüksek bulunmuş (%22 vs %8) ve CD34+ hücre verimi daha düşük bildirilmiştir. MASTER ve GRIFFIN çalışmalarında da daratumumab içeren rejimlerde kök hücre toplama işleminin daha fazla aferez günü ve daha sık pleriksafor kullanımı gerektirdiği, ancak hastaların büyük çoğunluğunda yeterli CD34+ hücre toplanabildiği gösterilmiştir. Gerçek yaşam serileri de daratumumab maruziyeti sonrasında kurtarma pleriksafor kullanımının %30–40'a kadar çıkabildiğini ve birden fazla aferez gereksiniminin arttığını bildirmektedir.

Sonuç olarak daratumumab içeren indüksiyon tedavisi alan MM'da kök hücre mobilizasyonu sırasında pleriksafor ve ek mobilizasyon stratejilerine daha sık ihtiyaç duyulabileceği, ancak uygun destek tedavileri ile yeterli CD34+ hücre toplanabildiği ve nakil sonrası hematopoetik iyileşmenin olumsuz etkilenmediği görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, Daratumumab, Kök hücre mobilizasyonu

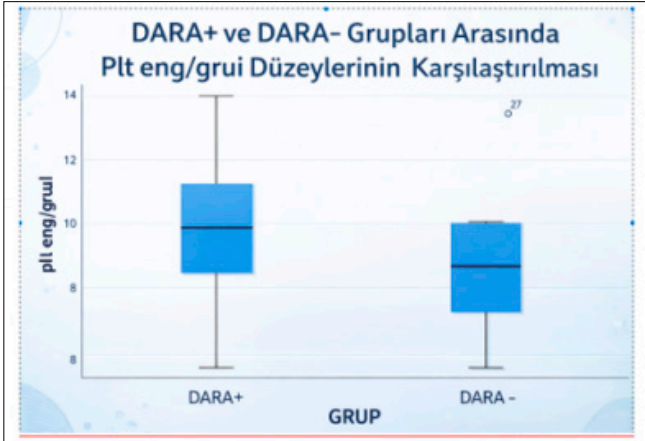
#### Kaynaklar

- Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, Joseph NS, Heffner TL, Gupta VA, ve ark. Multipl miyelomda daratumumab. *Cancer*. 2019;125(14):2364-2382. doi:10.1002/cncr.32065.
- Thurlapati A, Roubal K, Davis JA, Shah SZ, Smith D, McGann M, ve ark. Daratumumab temelli indüksiyon tedavisi alan multipl miyelom hastalarında kök hücre mobilizasyonu: gerçek yaşam deneyimi. *Transplant Cell Ther*. 2023;29:340.e1-340.e4.
- Sgherza N, Musto P. Otolog transplantasyon planlanan multipl miyelom hastalarında daratumumabın hematopoetik kök hücreler üzerindeki etkileri: klinik önemi nedir? *Mediter J Hematol Infect Dis*. 2024;16(1):e2024073. doi:10.4084/MJHD.2024.073.
- Chhabra S, ve ark. Yeni tanı multipl miyelomda daratumumab ve lenalidomid içeren dörtlü indüksiyon tedavisi ile kök hücre mobilizasyon verimi: MASTER ve GRIFFIN çalışmalarının bulguları. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(3):174.e1-174.e10. doi:10.1016/j.jtct.2022.11.029.
- Lemonakis K, Tatting L, Lisak M, Carlson K, Crafoord J, Blimark CH, ve ark. İsvçli miyelom hastalarında daratumumab temelli indüksiyon tedavisinin kök hücre toplama parametreleri üzerine etkisi. *Haematologica*. 2023;108(2):610-614. doi:10.3324/haematol.2022.281610.
- Zappaterra A, Civettini I, Cafro AM, Pezzetti L, Pierini S, Anghileri M, ve ark. Anti-CD38 monoklonal antikoru multipl miyelom hastalarında CD34+ mobilizasyonunu bozmakta ve klonojenik potansiyeli etkilemektedir. *Blood Transfus*. 2024;22(4):328-337. doi:10.2450/BloodTransfus.667.

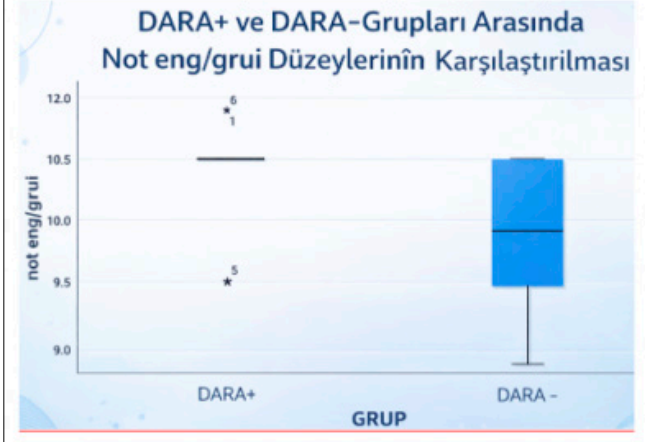
Hasta sayısı	Toplam (n=34)	Dara (+) (n=16)	Dara (-) (18)	
Yaş	55(39-70)	55(39-70)	56(40-70)	
Cinsiyet (kadın/erkek) (n, %)	21/13	11(52)/5(48)	10(39)/8(51)	p: 0.43
ISS 1-2-3 (n, %)	10-10-13	4(27)-3(20)-8(53)	6(33)-7(39)-5(28)	p: 0.30
Tanı anı plt (med. min.-max.)	268(146-595)	226(146-444)	254(147-595)	p:0.15
Tanı Hgb (med. min.-max.)	10.8(6.4-16.2)	10.8(6.4-15.5)	10.4(7.2-16.2)	p:0.75
Tanı LMR (med. min.-max.)	4.3(1.2-13)	3.2(1.3-13.3)	4.2(1.2-8.6)	p:0.53
Tanı GMR (med. min.-max.)	10.8(1.6-90)	6.2(1.6-30)	7.4(4.5-90)	p:0.49
Tanı Alb (med. min.-max.)	3.9(2.3-5.1)	4.2(2.3-5.1)	3.9(3-4.8)	p:0.13
Tanı CRP (med. min.-max.)	23(0.3-336)	3.7(0.3-336)	4.2(0.7-127)	p:0.72
Tanı CRP/Alb oranı (med. min.-max.)	1.8(0.006-14)	1.1(0.006-14.3)	0.7(0.02-5.4)	p:0.67
Mob öncesi plt (med. min.-max.)	223(72-406)	190(72-277)	248(123-406)	<b>p:0.03</b>
Mob öncesi Hgb (med. min.-max.)	12(9.4-15.4)	11.6(9.4-14.1)	12.3(10.6-15.4)	p:0.25
Mob öncesi LMR (med. min.-max.)	1.8(0.1-14)	1.7(0.3-6.8)	1.8(0.1-14)	p:0.36
Mob öncesi GMR (med. min.-max.)	16(1-213)	9.1(2.2-21.8)	22.5(1-213)	p:0.56
Mob öncesi Alb (med. min.-max.)	4.1(3.4-4.8)	4.2(3.5-4.9)	4.1(3.4-4.5)	p:0.67
Mob öncesi CRP (med. min.-max.)	4.8(0.2-21.5)	5.2(0.5-19)	4.5(0.2-21.5)	p:0.38
Mob öncesi CRP/Alb oranı (med. min.-max.)	2.6(0.2-19)	2.0(0.2-7.3)	3.1(0.2-19)	p:0.46
Mob öncesi IgG (med. min.-max.)	647(0.3-1959)	387(0.3-1959)	658(79-1493)	p:0.07
RT +/- (n, %)	4/30	2(12)/14(88)	2(11)/16(89)	p:0.90
Nakil öncesi yanıt (n, %)	21-7	11(79)-3(21)	10(71)-4(29)	p: 0.67
G-CSF gün sayısı (med. min.-max.)	4(1-13)	5.7(2-13)	4.1(1-9)	p:0.13
Pleriksafor ihtiyacı +/- (n, %)	10/24	8(50)/8(50)	2(11)/16(89)	<b>p:0.023</b>
KT +/- (n, %)	7/27	6(38)/10(62)	1(6)/17(94)	<b>p:0.035</b>
Aferez gün sayısı (med. min.-max.)		2.1(1-3)	2.5(1-4)	p:0.27
CD34+ (x10 <sup>6</sup> /kg) (med. min.-max.)	4.5(1.5-10.6)	4.1(2.3-10.1)	3.6(1.5-10.6)	p:0.76
Plt engraftmanı (med. min.-max.)	10(8-15)	11(8-14)	9.8(8-15)	<b>p:0.03</b>
Nöt engraftmanı (med. min.-max.)	11(9-12)	11(10-12)	10(9-11)	<b>p:0.001</b>
Ki de fibrozis +/- (n, %)	1/33	1(6)/15(94)	0(0)-18(100)	p:0.47
Ki de PH oranı (med. min.-max.)	27(1-75)	23.5(2-56)	21(1-75)	p:0.63

Tablo 2.

CD34 sayısı	1 (2-3)	2 (3-5)	3 (>5)	
Dara+	6	5	5	p: 0.41
Dara -	6	6	6	
KT+ dara-	0	0	1	Dara+KT+,
Dara+	0	2	4	<b>p:0.024</b>
KT- dara-	6	6	5	Dara-KT+/-:
Dara+	6	3	1	p:0.23
VGPR dara-	4	3	3	p:0.3
Dara+	4	3	4	
PR dara-	2	0	2	p:0.9
Dara+	1	1	1	



TABLO-1 DARA+ ve DARA- Grupları Arasında Plt eng/grui Düzeylerinin Karşılaştırılması



TABLO-2 DARA+ ve DARA- Grupları Arasında PNOT eng/grui Düzeylerinin Karşılaştırılması

## ■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-38

Referans Numarası: 186

### ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA MİYELOBLATİF HAZIRLIK REJİMİ İLE ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Seda Öztürkmen<sup>1</sup>, Şefika Akıoğlu<sup>1</sup>, Hayriye Daloğlu<sup>2</sup>, Burcu Akıncı<sup>2</sup>, Suleimen 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:** Orak hücre hastalığı (OHH), tekrarlayan vazo-oklüzif krizler, ilerleyici organ hasarı ve destekleyici ile hastalığı modifiye edici tedavilerdeki gelişmelere rağmen yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili önemli morbiditeye neden olan kalıtsal bir hastalıktır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) günümüzde tek küratif tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte nakil ilişkili toksisite, greft yetmezliği ve graft-versus-host hastalığı (GVHH) önemli morbidite nedenleri olmaya devam etmektedir. Son yıllarda toksisitesi azaltılmış hazırlık rejimleri ve GVHH profilaksisindeki gelişmeler ile çocuklarda allo-HKHN'nin güvenliği artmıştır. Bu nedenle gerçek yaşam verilerini içeren tek merkez sonuçlarımızın paylaşılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2011–2025 yılları arasında merkezimizde allo-HKHN uygulanan OHH tanılı pediatrik hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların klinik özellikleri, nakil ile ilişkili değişkenler ve nakil sonrası sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam 15 pediatrik hasta çalışmaya dahil edildi ve bunların 9'u (%60) kızdı. Nakil sırasında ortalama yaş 8.2 yıl (1–20 yıl) idi. Nakil endikasyonları ağırlıklı olarak transfüzyon bağımlılığı (%60) ve tekrarlayan ağırlı vazo-oklüzif krizler (%27) idi. Donör dağılımı 8 hastada (%53.3) tam uyumlu kardeş donör, 3 hastada tam uyumlu akraba dışı donör ve 4 hastada akraba donör (2 tam uyumlu akraba, 2 haploidentik) şeklindeydi. Kök hücre kaynağı olarak en sık kemik iliği kullanıldı (n=10, %66.6). Son

izlemede 12 hasta (%80) hastalısız olarak izlenirken, 3 hastada greft reddi gelişti. Bu hastalardan yalnızca birine ikinci nakil yapılabildi ancak aplazi ile sonuçlandı; bu nedenle hastaya kurtarma amaçlı bir nakil uygulandı. Nakil sonrası ortalama izlem süresi 40 ay (3–91 ay) idi. Tüm hastalarda ATG içeren Busulfan/Treosulfan temelli miyeloablative hazırlık rejimi kullanıldı. GVHH profilaksisi olarak haploidentik donörlerde post-transplant siklofosamid (PTCy) uygulanırken, diğer hastalarda metotreksat + siklosporin A veya takrolimus kullanıldı. Dört hastada gastrointestinal, kutanöz veya hepatik tutulumla seyreden evre II–IV akut GVHH gelişti ve tümü yoğun immünsüpresif tedaviye yanıt verdi. Kronik GVHH gözlenmedi.

**Sonuç:** Bu tek merkezli pediatrik kohortta miyeloablative hazırlık rejimi kullanılarak gerçekleştirilen allo-HKHN, OHH'li çocuklarda düşük nakil ilişkili morbidite ile birlikte başarılı uzun dönem hastalık kontrolü sağlamıştır. Kronik GVHH'nin gözlenmemesi ve akut GVHH insidansının yönetilebilir düzeyde olması, allo-HKHN'nin uygulanabilirliğini ve güvenliğini desteklemektedir. Sonuçların daha da iyileştirilmesi için hazırlık rejimleri ve donör seçiminin optimize edileceği daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** posttransplant outcomes; sickle-cell-disease; stem cell transplantation.

#### Kaynaklar

1. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. JAMA. 2022;328(1):57-68. doi:10.1001/jama.2022.10233
2. Brandow AM, Liem RL. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. J Hematol Oncol. 2022;15(1):20. Published 2022 Mar 3. doi:10.1186/s13045-022-01237-z
3. Rostami T, Rad S, Rostami MR, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Multidimensional Review. Cell Transplant. 2024;33:9636897241246351. doi:10.1177/09636897241246351

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-39

Referans Numarası: 149

### TÜRKİYE'DE ERİŞKİN OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Mehmet Sezgin Peler<sup>1</sup>, Gül Yavuz Ermiş<sup>2</sup>, Cemile Selimoğlu Osmanov<sup>1</sup>, Fahir Öztürk<sup>1</sup>, Ferda Can<sup>1</sup>, Şuayip Birinci<sup>3</sup>, Naim Ata<sup>3</sup>, Şule Mine Bakanay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

<sup>2</sup>Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

<sup>3</sup>T.C Sağlık Bakanlığı Strateji Geliştirme Başkanlığı

**Giriş:** Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) 60 yıldan fazla süredir birçok hematolojik-onkolojik malignite ve bazı benign hastalıkların tedavisinde kalıcı iyileşme sağlamak amacıyla uygulanmaktadır (1,2). Mobilizasyon, yüksek doz kemoterapiden oluşan hazırlık rejiminin uygulanması, hematopoietik kök hücrenin infüzyonu basamaklarından sonra yeni bir hematopoietik ve immün sistemin oluştuğu bir tedavi modalitesidir (2). Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon komitesinin (EBMT) 2017 verilerine göre 2015 yılında yaklaşık 40.000 HKHN yapılmış olup bunların %60 olog, %40'ı allojenik HKHN'dir (3). Olog hematopoietik kök hücre naklinde (OKHN) %99 oranında hematolojik ve onkolojik malignitesi olan hastalarda uygulanmakta olup en sık multiple miyelom olmak üzere plazma hücre hastalıkları (%52) ve lenfomalarda (%38) uygulanmaktadır (1,4).

**Amaç:** Bu çalışmada amaç Türkiye genelinde erişkin hastalarda uygulanan OKHN verilerini analiz etmek ve elde edilecek verilerle sağlık hizmetlerinin daha etkili ve verimli yönetimine katkıda bulunmaktır.

**Yöntem:** Bu çalışmada, e-Pulse ve SKRS sistemlerinden alınan veriler kullanılmıştır. Veriler, Python programlama dilindeki Pandas ve NumPy gibi kütüphaneler kullanılarak işlenmiş ve analiz edilmiştir. Kamu, özel ve üniversite sağlık kurumlarına kabul edilen bireylerin sağlık kayıtları e-sağlık veritabanı altında toplanmaktadır. Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi#39;ne uygun olarak yürütülmüş ve T.C. Sağlık Bakanlığı#39;ndan, geriye dönük veri analizi ve sağlık bilgisi gizliliği yasası için bilgilendirilmiş onamdan muafiyet onayı almıştır (ID; E-67523305-609- 248963625).

Ocak 2016-Kasım 2025 tarihleri arasında Türkiye#39;deki tüm OKHN yapılan hastaları belirlemek için tıbbi kayıtların bilgisayar ortamında taranması gerçekleştirilmiştir. Veritabanı, Dünya Sağlık Örgütü#39;nün Hastalıklar ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflandırmasının 10. revizyonuna (ICD-10) uygun ICD kodlarını kullanmaktadır. Belirtilen tarihlere tek ve çift OKHN yapılan aynı zamanda OKHN sonrası allogeneik

HKHN yapılan hastaları tespit etmek için ICD kodu Z94.8 ve SUT kodları 704980, 704970, 704971, 704972, 704973 kullanılmıştır. Ototolog kök hücre nakli yapılan ve yaşı  $\geq 18$  olan hastaları içeren geçerli bir hasta havuzu oluşturulduktan sonra; hastaların cinsiyet ve yaşları, tedavi edildikleri bölgeler, şehirler ve tıp merkezlerinin türleri ile OKHN yapılmasına endikasyon oluşturan hastalık tanıları, OKHN sonrası AKHN yapılan hastalar, hastaların eşlik eden hastalıkları, nakil sonrası sağkalım durumuna ilişkin veriler analiz edilmiştir.

**İstatistik analiz:** Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve %, sürekli değişkenler için Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SD) ve medyan (IQR) olarak sunulmuştur. Ölüm oranının çeşitli tedavi parametreleriyle karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. Ölümle ilgili durumlar açısından, ki kare testinden sonra regresyon analizi kullanılmıştır. Bulunan ilişkili vakalar için model anlamlılığı Nagelkerke R kare ve Hosmer ve Lemeshow testleri kullanılarak belirlenmiş ve çoklu regresyon analizi yapılmıştır. p değeri  $\leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Sonuçlar:** Ocak 2016- 20 Kasım 2025 tarihleri arasında toplam 6843 erişkin hastaya (ortalama yaş  $53 \pm 14$ ; Kadın / Erkek: 0.6) OKHN yapılmıştır. Bu nakillerin 6596'sı tek, 247'si çift OKHN'dir. Tek ve çift OKHN ile ilgili demografik bilgiler tablo 1 ve 2'de, OKHN yapılan hastalık tanıları tablo 3'te yer almaktadır. Büyük veri analizi T.C. Sağlık Bakanlığı Hematoloji Araştırma Grubu tarafından yapılmakta ve Kök Hücre Nakli Danışma kurulu-na sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ototolog kök hücre nakli, Multipl Miyelom, Lenfoma

#### Kaynaklar

- Balassa, K., Danby, R., & Rocha, V. (2019). Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. British journal of hospital medicine (London, England: 2005), 80(1), 33–39.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:1863–1869.
- Passweg, Jakob R et al. "The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies." Bone marrow transplantation vol. 54,10 (2019): 1575-1585. doi:10.1038/s41409-019-0465-9
- Kanate, Abraham S et al. "Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy." Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation vol. 26,7 (2020): 1247-1256.
- McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003\_2007 versus 2013\_2017 cohorts. Ann Intern Med. 2020

**Tablo 1.** OKHN demografik veriler

Ototolog kök hücre nakli demografik bulgular	
İşlem yaşı (ortalama)	53 $\pm$ 14
Cinsiyet (erkek)	4141
Cinsiyet (kadın)	2702
Paydaş(ÜNİVERSİTE KURUMLARI)	3865
Paydaş(SAĞLIK BAKANLIĞI KURUMLARI)	1043
Paydaş(ÖZEL KURUMLAR)	1935
Basamak (2. basamak)	1935
Basamak (3. basamak)	4908
Bölge(Marmara Bölgesi)	1839
Bölge(İç Anadolu Bölgesi)	2462
Bölge(Doğu Anadolu Bölgesi)	853
Bölge(Ege Bölgesi)	952
Bölge(Akdeniz Bölgesi)	380
Bölge(Güneydoğu Anadolu Bölgesi)	345

**Tablo 2.** OKHN yapılan hastalık tanıları

TANI	TEK OTOLOG	ÇİFT OTOLOG	TOPLAM
Plazma hücre hastalıkları	3864	189	4053 (%59.2)
Multipl Myelom	3828	189	
Plazma hücreli lösemi	26		
Waldenström	7		
Plazmositom	3		
Non-Hodgkin Lenfoma	1441	25	1466 (%21.4)
DBBHL	450		
İmmunoblastik ve mantle	108		
Foliküler	60	1	
Burkit lenfoma	28		
Lenfoblastik	18		
Diğer b hücreli	634	20	
Periferik t hücreli	95	4	
Mikozif fungoides	5		
Periferik ve kutanöz	3		
Diğer t hücreli	39		
Hodgkin Lenfoma	705	5	710 (%10.4)
solit tümör	433	27	460 (%6.7)
Testis Malign Neoplazmi	263	25	
Bezin ve beyincik malign neoplazmi	30		
Kemik ve eklem malign neoplazmi	38	1	
Baş-boyun başı doku	35		
Kadın genital organ malign neoplazmi	10	1	
Mesane	6		
Diğer (timus, tiroid, ac, meme, kolon, surrenal, kaposi, pss,	13		
Akut lösemiler	144	1	145 (52.1)
Akut myeloid lösemi	92	1	
APL	12		
ALL	41		
Düşük dereceli lenfoid lösemi	9		9 (%01.)
Kil	5		
Saçlı hücreli lösemi	3		

# 18.

Ulusal  
Kemik İliği  
Transplantasyonu ve  
Hücreyel Tedaviler  
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

- **Bildiri Özetleri**  
Poster Bildiriler

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

P-02

Referans Numarası: 13

**PROLİDAZ EKSİKLİĞİ: ATİPİK EGZEMA VE İMMÜN YETMEZLİK BULGULARI İLE SEYREDEN NADİR BİR OLGU**

Cansu Duran, Nurhan Kasap, Leman Tuba Karakurt, Sezin Aydemir, Mustafa Arga

*İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi*

**Giriş:** Prolidaz eksikliği, PEPD genindeki mutasyonlar sonucu gelişen OR geçişli metabolik hastalıktır. Kollajen metabolizmasındaki rolü nedeniyle multisistemik tutulum gösterir. Burada atipik egzema, tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle başvuran bir prolidaz eksikliği sunulmaktadır.

**Olgu:** 15 yaş erkek hasta, 10 yıldır devam eden kulak arkası, ellerde egzematöz lezyonlar, bir yıldır genital bölgede egzema ve ağrısız skrotal şişlik şikayetleriyle başvurdu. 2 yaşında bronşit ve 10 yaşında pnömoni nedeni yatış öyküsü mevcut. Boy kısalığı, mikropenis, glokom ve nöromotor gelişim geriliği nedeniyle takipli. Anne ve baba arasında 1. derece akrabalık ve 6 aylıktan ishal nedeniyle kaybedilen bir erkek kardeş öyküsü mevcut. Muayenesinde hepatosplenomegali, skrotumda sert ödem ve belirgin duvar kalınlaşması, inguinal bölgede keskin sınırlı eritemli plaklar ve vücutta yaygın cilt kuruluğu gözlemlendi. Dar alın, hipertelorizm, düşük ense saç çizgisi, yukarı eğimli palpebral fissürler ve her iki ayakta sandal gap mevcuttu. Laboratuvarında; hafif trombositopeni, hipergammaglobulinemi (IgG: 2384 mg/dL, IgA: 431 mg/dL) ve immünofenotiplerde ters dönmüş CD4/CD8 oranı (CD4: %29.5, CD8: %45.8) saptandı. Cilt biyopsisi psöriazis vulgaris ile uyumlu. Total ekzom sekanslama analizinde PEPD geninde c.611\_623dup (p.Val209Glyfs\*4) homozigot patojenik varyant tespit edildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Prolidaz eksikliği; inatçı deri ülserleri, dismorfik yüz, mental retardasyon ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ile karakterizedir. Literatürde sık vurgulanan alt ekstremitte ülserlerinden ziyade, olgumuzda atipik yerleşimli genital egzema ve psöriatik lezyonlar ön plandaydı. Akriba evliliği, gelişme geriliği, dizmorfizm ve atipik egzema bulguları ile tekrarlayan enfeksiyon varlığında prolidaz eksikliği ayrıntı tanıda düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Prolidaz eksikliği, PEPD geni, Genital egzema, İmmün yetmezlik, Dismorfizm

**Kaynaklar**

- 1) Besio R, Maruelli S, Gioia R, Villa I, Grabowski P, Gallagher O, Bishop NJ, Foster S, De Lorenzi E, Colombo R, Diaz JL, Moore-Barton H, Deshpande C, Aydın HI, Tokatli A, Kwiek B, Kasapkara CS, Adisen EO, Gurer MA, Di Rocco M, Phang JM, Gunn TM, Tenni R, Rossi A, Forlino A. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. *Bone*. 2015;72:53-64. PubMed PMID: 25460580.
- 2) Butbul Aviel Y, Mandel H, Avitan Hersh E, Bergman R, Adiv OE, Luder A, Brik R. Prolidase deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE): single site experience and literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:18. PubMed PMID: 22726576.
- 3) Cahill R, Smith R, Westall RG. A detailed study of the urinary peptides in a patient with osteomalacia and hyperparathyroidism. *Clin Sci*. 1970;38:519-32. PubMed PMID: 5428813.
- 4) Cantatore FP, Papadia F, Giannico G, Simonetti S, Carozzo M. Chronic leg ulcerations resembling vasculitis in two siblings with prolidase deficiency. *Clin Rheumatol*. 1993;12:410-4. PubMed PMID: 8258246.
- 5) Chidambaram AC, Thangaraju SK, Sarangarajan S, Maulik K, Ramamoorthy JG, Gunasekaran D. Macrophage activation syndrome in a patient with prolidase deficiency: a rare genetic disorder associated with elevated IgE and lupus-like syndrome. *J Clin Immunol*. 2021;41:1696-700. PubMed PMID: 34263393

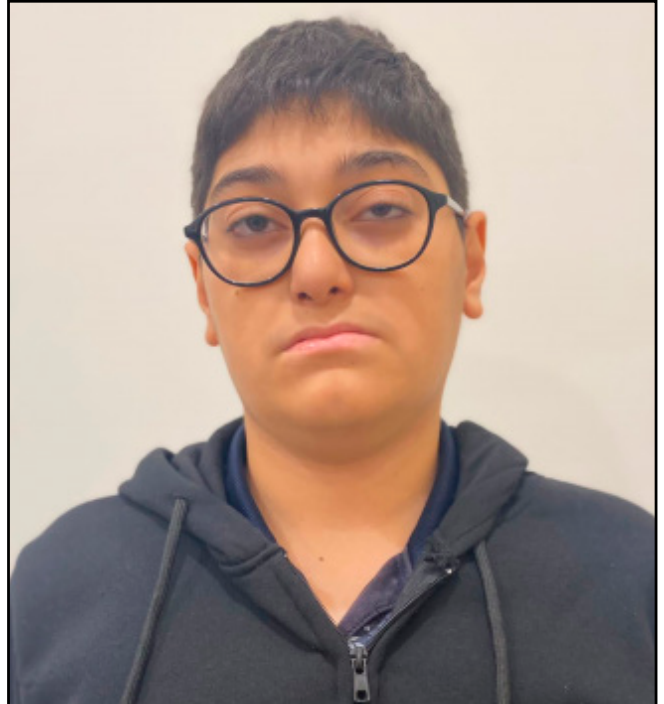
Skrotumda ödem ve sertlik



Kulak arkasında egzema



Dar alın, kısa filtrum, hipertelorizm gibi dismorfik bulgular



■ Myelodisplastik Sendromlar

P-03

Referans Numarası: 14

**DÜŞÜK RİSKLİ MYELODİSPLASTİK SENDROMDA ALLOGENİK HEMATOPOİYETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Nur Soyer, Ajda Güneş, Fatma Keklik Karadağ, Filiz Vural

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Giriş:** Düşük riskli miyelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) endikasyonu tartışmalıdır. Biz burada düşük riskli MDS hastalarında allojenik HKHN sonuçlarımızı sunmak istedik.

**Yöntem:** Ocak 2016'dan Kasım 2025'e kadar Ege Üniversitesi Erişkin Kök Hücre Nakil Ünitesinde toplam 275 allojenik HKHN yapılmıştır. Bunların altısı, düşük riskli MDS tanısı ile HKHN olmuştur. Hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuçlar:** Altı hastanın 3'ü kadındı ve tanı yaşı ortalaması 56,5 (28-69) idi. Altı hastanın 5'ine düşük blastlı MDS tanısı konmuş, birine ise düşük blastlı ve halka sideroplastlı MDS tanısı konmuştu. ECOG skoru 3 hastada 0 ve 3'ünde 1'di. Transplantasyon öncesi medyan ferritin düzeyi 1318 µg/L (140-6199) idi. Transplantasyona kadar geçen medyan süre 527,5 gün (281-2096) ve infüze edilen medyan kök hücre sayısı  $5,15 \times 10^6$ /kg (aralık: 4,2-8,25) hesaplandı. Donörlerin 4'ü erkek ve 2'si kadın ve medyan yaş 31 (20-52) idi. Tüm hastalar ve donörler CMV pozitifti. Alıcılar ve donörler arasında bir major ve bir de minör kan grubu uyumsuzluğu vardı. Tüm nakiller, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanılarak yapılmıştı. Medyan nötrofil ve trombosit engraftman süresi sırasıyla 24,5 (12-30) ve 18 (12-27) gündü. İki hastada şiddetli hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (HSOS) gelişmişti. Bir hastada CMV reaktivasyonu meydana gelmiş ve başarılı bir şekilde tedavi edilmişti. Bir hastada gastrointestinal sistemde akut graft versus host hastalığı (GVHD) (derece 1-2) gelişmişti. Ortalama genel sağkalım süresi 56 ay (11-85,5) idi. Ortalama hastaliksiz sağkalım süresi 12,75 ay (1-68) idi. Son takipte, 3 hasta kaybedilmiş, 3 hasta ise sağlıklıydı. İki hasta, şiddetli HSOS nedeniyle ilk 100 gün içinde kaybedilmişti.

**Tartışma:** Bu küçük retrospektif vaka serisinde, genç, tam uyumlu, akraba veya akraba olmayan donörleri olan hastalarda tedavi başarısızlığı görüldüğünde yapılan allojenik HKHN'nin sonuçlarının iyi olduğu görülmüştür. Bu nedenle, uygun donör olan ve risk faktörleri bulunan düşük riskli MDS hastalarında allojenik HKHN'nin geç kalınmadan yapılması nakil başarısını artırır görünmektedir.

**Tablo açıklamaları:**

\***R-IPSS:** revize edilmiş uluslararası prognostik skor, Şiddetli trombositopeni ( $<20 \times 10^9/L$ ), Şiddetli nötropeni ( $<10 \times 10^9/L$ ), HCT-Cl: Hematopoietik hücre nakli - spesifik komorbidite indeksi, MUD: Uyumlu akraba dışı donör, MMUD: Uyumsuz akraba dışı donör, MRD: Uyumlu akraba donör, Bu: Busulfan, Flu: Fludarabine, TBI: Tüm vücut ışınlaması, ATG: Anti-timosit globulin, AraC: Sitarabin, HSOS: Hepatik sinüzoidal tıkanma sendromu, TRM: Transplantasyonla ilişkili mortalite

**Anahtar kelimeler:** Düşük riskli myelodisplastik sendrom, allojenik nakil

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-04

Referans Numarası: 17

**ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN HIGH-RISK PEDIATRIC ACUTE LEUKEMIAS: CLINICAL OUTCOMES IN T-ALL WITH HYPERLEUKOCYTOSIS AND REFRACTORY AML.**

Feruza Feruza Rizaeva<sup>1</sup>, Dilfuza Saburovna Matkarimova<sup>1</sup>, Indira Oralbayevna Yerimaeva<sup>2</sup>, Nazokat Bahodirovna Aripova<sup>2</sup>, Nigora Sobirjonovna Rustamova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Taşkent Çocuk Onkolojisi, Hematoloji Ve İmmünoloji Bilimsel Ve Uygulamalı Tıp Merkezi (taşkent, Özbekistan);

<sup>2</sup>Taşkent Devlet Tıp Üniversitesi (taşkent, Özbekistan)

**Background:** Despite advances in pediatric oncology, high-risk acute leukemias remain associated with poor outcomes. T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) with extreme hyperleukocytosis and acute myeloid leukemia (AML) refractory to induction therapy are particularly aggressive and carry a high risk of early treatment failure and relapse. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative option, though optimal timing and patient selection remain challenging.

**Objective:** To describe clinical characteristics, treatment approaches, and early outcomes of two pediatric patients with high-risk acute leukemias treated with allo-HSCT.

**Materials and Methods:** Two pediatric cases treated at a tertiary oncology center were retrospectively analyzed, including clinical features, therapy, and early post-transplant outcomes.

**Case 1:** A girl (born 08 July 2020) was diagnosed with high-risk T-ALL presenting with extreme hyperleukocytosis (WBC  $586.2 \times 10^9/L$ ). She received multi-phase chemotherapy according to the MB-2015 protocol. Due to adverse risk factors, allo-HSCT from a fully HLA-matched related donor (10/10) was performed on 27 January 2025. The patient also received antiviral therapy for chronic hepatitis C infection.

**Case 2:** A girl (born 15 October 2017) with AML M2 was classified as induction-refractory under the AML-BFM-2019 protocol. Lack of remission after AIE induction led to treatment intensification with HAE consolidation and total body irradiation, followed by allo-HSCT from a 10/10 HLA-matched related donor on 17 March 2025.

**Results and Discussion:** Both patients had aggressive disease requiring early transplantation. Extreme hyperleukocytosis in T-ALL and induction-refractory AML are well-established adverse prognostic factors. Allo-HSCT is considered the most effective curative strategy in such cases. In both children, transplantation from fully matched related donors resulted in successful engraftment and stable early recovery. At reporting, both patients are alive and in satisfactory clinical condition, supporting the benefit of early transplant-based strategies in selected high-risk pediatric leukemia patients.

**Conclusion:** Early risk stratification and timely allo-HSCT from HLA-matched related donors may improve early outcomes in children with very high-risk acute leukemias, supporting transplantation as a key component of curative therapy.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Leukemia, Myeloid, Acute

**Kaynaklar**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric AML based on MRD-guided treatment

Outcomes of pediatric AML transplant patients avlaged allo-HSCT for pediatric chemotherapy-refractory acute leukemia

**Tablo 1.** Vaka serisinin özellikleri

Hastalar	Cinsiyet	HSCt yaşı	R-IPSS	Risk Faktörleri	HKHN'ye kadar geçen süre (gün)	HCT-Cl	Donör tipi	Hazırlık rejimi	HSOS	TRM	Sağ kalım
1	E	61	Düşük	Eritropoietin yanıtı, Şiddetli nötropeni, Ayda > 2 U eritrosit transfüzyonu	2096	0	Haploidentik	Bu-Flu-TBI	Evet	Evet	Hayır
2	K	44	Düşük	Eritropoietin yanıtı, ayda > 2 U eritrosit transfüzyonu	527	0	MRD	Bu-Flu-AraC	Hayır	Hayır	Evet
3	K	29	Düşük	Şiddetli trombositopeni	478	1	MMUD	Bu-Flu-AraC	Hayır	Hayır	Evet
4	E	70	Orta	Kötü sitogenetik, Şiddetli trombositopeni	281	4	MMUD	Bu-Flu-ATG	Hayır	Hayır	Hayır
5	K	59	Orta	Şiddetli trombositopeni	528	1	MUD	Flu-Cy-ATG	Hayır	Hayır	Evet
6	E	64	Orta	Eritropoietin yanıtı	616	4	MUD	Bu-Flu-ATG	Evet	Evet	Hayır

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-05

Referans Numarası: 22

**ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI BK-VİRÜS İLİŞKİLİ HEMORAJİK SİSTİTİN OZON TEDAVİSİ İLE YÖNETİMİ : OLGU SUNUMU**

Meral Uluköylü Mengüç<sup>1,2</sup>, Yasemin Çınar<sup>2</sup>, İlhan Öztekin<sup>3</sup>, Figen Atalay<sup>1,2</sup>, Elif Birtaş Ateşoğlu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi

<sup>3</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Aljoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Allojenik kemik iliği nakli sonrası hemorajik sistit hem erken dönemde hem de geç dönemde izlenebilen bir komplikasyondur. Erken dönemde başlıca hazırlama rejiminin toksisitesi gibi nedenlere bağlı olsa da hem erken hem de geç dönemde BK ya da JC virüs başta olmak üzere çeşitli viral reaktivasyon,graft versus host hastalığı ya da ilaç toksisitesi gibi nedenlerle de gelişebilmektedir. BK virüs ilişkili hemorajik sistitte mesane irrigasyonu, lokal ya da sistemik sidofovir kullanılması gibi yaklaşımlar olsa da güçlü kanıt düzeyli öneri yoktur. Bu olgu sunumunda, bahsedilen tedavilere dirençli bir allojenik kemik iliği nakilli hastada hemorajik sistitin ozon tedavisi ile başarılı yönetimi anlatılacaktır.

**Olgu:** Elli dokuz yaş erkek hastaya orta risk AML nedeniyle standart indüksiyon ve konsolidasyon sonrası Aralık 2024' te merkezimizde akra-ba dışı HLA tam uyumlu erkek donörden Fludarabin +Treosulfan + post transplant siklofosfamid hazırlama rejimi ile 4,83 x 10<sup>8</sup> /kg CD34 + hücre sayısı ile allojenik kök hücre nakli gerçekleştirildi. Nakilin +8. Gününde dizürü şikayeti nedeniyle gönderilen tam idrar tahlili ve idrar kültüründe üreme gözlenmedi. Nakilin +9. gününde pıhtılı makroskobik hematürisi gelişen hastanın BK-virüs titresi 849700 ( 0,084 x 10<sup>7</sup> ) IU / ml saptandı ,hastaya 3 yollu idrar sondası takıldıktan sonra mesane irrigasyonu başlandı. Bu yaklaşım ile hematürisi kontrol edilemeyen hastaya intravezikal sidofovir uygulandı. Mesane irrigasyonu ve haftalık intravezikal sidofovir uygulaması devam edilen hastada D+22'de nötrofil engramını gerçekleştirdi. Nakilin +28. gününde % 100 donör kimerizmi saptanan hastanın devam eden mesane irrigasyonu ve intravezikal sidofovir uygulamasına rağmen hematürisinin devam etmesi ve ölçülen BK virüs titresinin 574300000 ( 574,3 x 10<sup>7</sup> ) IU / ml olması üzerine +38. günde intravenöz sidofovir uygulandı. Devamında +43. ,+45. , +49. ,+54. , +61. , +66. f, +68. , +73. günlerde ve sonrasında haftalık olarak intravenöz sidofovir uygulamalarına devam edildi. Tam donör kimerizmini +56. günde de koruyan hastanın kontrol kemik iliği biyopsisi de remisyona uyumlu izlendi. Transfüzyon desteği ,VIG replasmanı ve lokal + sistemik sidofovir tedavisine rağmen makroskobik hematürisi devam eden hastaya medikal ozon tedavisi uygulanması planlandı. Nakilin +148. , +153.,161., +165. ve +167 .günlerinde olmak üzere 5 seans lokal intravezikal ozon tedavisi sonrası hastanın makroskobik hematürisi geriledi. Bu dönemde BK virüs titresi önceki tedavilerde olduğu gibi dalgalı seyir gösterdi ancak tam bir düşüş trendi gözlenmedi .Hasta halen merkezimizde allojenik nakilin 1. Yılında remisyonda hematürisiz izlenmektedir.

**Tartışma:** BK-virüs ilişkili hemorajik sistit yönetiminde güçlü bir altın standart yaklaşım olmasa da intavenöz hidrasyon , transfüzyon desteği gibi destekleyici tedaviler ECL tarafından AIII düzeyinde kılavuz önerisi olarak yer almaktadır.Intravenöz sidofovir ise CII kanıt düzeyiyle önerilmektedir. Hücresel tedaviler dahil olmak üzere diğer tüm tedavi yaklaşımlarına yönelik öneri bulunmamaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi gibi ozon tedavisi de deneysel bir yaklaşım olarak literatürde olgu bildirimleri şeklinde raporlanmıştır. Hastamızda destek tedavilere rağmen devam eden klinik bulgular ve artan BK-virüs titresi nedeniyle önce intravezikal daha sonra intravenöz sidofovir tedavileri uygulanmış ancak yanıt alınamamıştır. Ozon tedavisinin mesane mukozasında oksidatif hasar riskini arttırması teorik olarak mümkünken hastamızda daha önce ülkemizden bildirilen pediatrik olgulara benzer şekilde herhangi bir klinik kötüleşme gözlenmemiştir. Gözlenen klinik fayda BK-virüs titresinden bağımsız olarak elde edilmiştir.

**Sonuç:** Medikal ozon tedavisi tüm tedavilere dirençli BK-virüs ilişkili hemorajik sistitte kolay ulaşılabilir , lokal uygulanan , umut verici bir tedavi modalitesi olabilir. Gözlenen bulguların desteklenmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hemorajik sistit , BK-virüs , allojenik kemik iliği nakli

**Kaynaklar**

- 1- Cesaro S, Dalanian T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2018 Jan;73(1):12-21. DOI: 10.1093/jac/dkx324. PMID: 29190347.
- 2- Esmaeli Gouvarchinghaleh, H., Farzanehpour, M., Izadi, M., & Aminian, F. (2025). Exploring the Antiviral Properties of Ozone Therapy: A Narrative Review. Ozone: Science & Engineering, 47(3), 278-292.
- 3- Taş, B. T., Şenay, R. E., Eker, N., Şencan, S., & Koç, A. (2025). Intravesical Ozone Therapy for Refractory Hemorrhagic Cystitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Report of Two Pediatric Cases. Turkish journal of haematology: official journal of Turkish Society of Haematology.
- 4- Clavo B, Gutiérrez D, Martín D, Suárez G, Hernández MA, Robaina F. Intravesical ozone therapy for progressive radiation-induced hematuria. J Altern Complement Med. 2005;11:539-541.

Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-06

Referans Numarası: 27

**AĞIR KRONİK GRAFT VERSUS TEDAVİSİNDE RUKSOLİTİNİB ALTINDA SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ**

Elif Aksoy, Cem İdrisoğlu, Edanur Köse, Gökhan Sami Aydın, Fehmi Hindilerden

S.b.ü Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Erişkin Hematoloji Kliniği

**Giriş:** REACH-3 çalışmasında kortikosteroide refrakter ya da bağımlı kronik graft versus host hastalığı (kGVHH) tedavisinde rüksolitinib (RUX) ile tüm yanıt, yanıt süresi ve semptom yanıtında anlamlı iyileşme gösterilmiştir. RUX ile nonmelanom cilt kanseri sıklığında artış bildirilse de immünsupresyonun belirgin olduğu kGVHH'larını içeren hasta grubunda sekonder malignite riskinde artış bildirilmemiştir. Akciğer tutulumu ile prezente ağır kGVHH gelişen olguda RUX tedavisi seyrinde gelişen skuamöz hücreli akciğer kanserini sunmayı amaçladık.

**Olgu:** Kompleks karyotipli akut miyeloid lösemi tanılı 60 yaşında erkek hasta, tam remisyon döneminde HLA uyumlu kız kardeş vericiden allojenik kök hücre nakli (AKHN) uygulandı. AKHN'nin +150. gününde orta şiddette kGVHH gelişti (cilt skor 2, ağız 1, akciğer 1). Sistemik ve inhaler kortikosteroidlere yanıt alınmasına rağmen +300. günde ağır kGVHH'ye progresyon izlendi (akciğer skor 2). Siklosporin ve sistemik kortikosteroid tedavisi ile kısmi klinik yanıt sağlandı. Naklin +390. gününde nefrotik sendrom (NS) ile başvuran hastada yapılan böbrek biyopsisinde, kGVHH ile ilişkili membranöz nefropati saptandı. Ağır kGVHH (akciğer skor 2, göz 2, ağız 1, NS 3) nedeniyle rituksimab eklendi; ancak pulmoner ve renal bulgularda iyileşme sağlanamadı ve oksijen desteği gereksinimi gelişti. Bunun üzerine RUX 2x10 mg/gün başlandı. RUX tedavisinin üçüncü ayında oksijen bağımsızlığı sağlandı ve nefrotik düzeyde proteinüride belirgin gerileme izlendi. Birinci yıl sonunda proteinüri saptanmayan ve akciğer kGVHH skoru 1'e gerileyen hastada RUX tedavisi kesildi. Tedavinin kesilmesinden bir yıl sonra kGVHH bileşeni olarak NS nüks etti ve RUX yeniden 2x10 mg/gün başlandı. Üçüncü ay sonunda NS klinik ve laboratuvar olarak kontrol altına alındı. RUX tedavisinin 24. ayına kadar pulmoner kGVHH veya NS açısından progresyon izlenmedi ve yıllık dermatolojik taramalarda patoloji saptanmadı. RUX tedavisinin 26. ayında hasta, dispnenin eşlik etmediği kuru öksürük yakınması ile başvurdu. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğer orta lob medialinde ve alt lob süperior segmentte, ana bronşa komşu, en büyüğü yaklaşık 53 mm çapında nodül-kitle lezyonları saptandı (Resim 1). Bronkoalveolar lavajda bakteriyel, viral ve fungal patojen izole edilmedi. Eş zamanlı yapılan bronkoskopik biyopside skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı kondu ve RUX tedavisi kesildi.

**Tartışma:** AKHN'nin geç dönem komplikasyonları arasında solid tümörler, akut lösemi ve miyelodisplastik sendromlar yer almaktadır. Nakil sonrası malinite için belirleyiciler radyasyon maruziyeti, kemoterapi, immünsupresyonun şiddeti ve süresi, kronik GVHH, EBV, yaş ve sigara maruziyetidir. Orta 2/yüksek risk miyelofibroza 5 yıllık takipte RUX ile sadece melanom dışı skuamöz ve basit hücreli cilt kanseri sıklığında artış tespit edilmiştir. kGVHH hastalarının dahil olduğu REACH 3 çalışmasında ise kanser sıklığında artış bildirilmemiştir. AHKHN sonrası 5 yılını tamamlamış ve kronik GVHH nedeniyle malinite riski artmış hastamızda REACH 3 çalışmasına dahil olan kGVHH hastalarından daha uzun süre RUX maruziyeti olması nedeniyle malinite taramaları dikkatle yapılmıştır. Hastanın sigara kullanım toplam 10 paket/yıl olup 20 sene dir kullanmıyor olması ve RUX ilişkili skuamöz hücreli kanser bildirildiğinden hastamızda RUX kesilmiştir. Ağır

kgVHH için uzun süreli RUX kullanımı malinite ilişkisinin netleşmesi için ek verilere ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** ruksolitinib ,graft versus host hastalığı, skumaoz kanser

**Sağ akciğerde kitle**



■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

**P-07**

**Referans Numarası: 28**

**TIRNAK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TANI VE TEDAVİSİ**

**Mehmet Sezgin Pepeler<sup>1</sup>, Alperen Kızılkaya<sup>2</sup>, Emel İşleyen<sup>1</sup>, Ahu Yorulmaz<sup>2</sup>, Funda Ceran<sup>1</sup>, Simten Dağdaş<sup>1</sup>, Gülsüm Özet Özet<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

<sup>2</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Dermatoloji

39 yaşında Ph(-) B-ALL (standart risk)kadın hastaya MRD negatif, meduller yanıtla 03.10.2023 tarihinde HLA tam uyumlu 32 yaş erkek kardeşinden minor kan grubu uyumsuz APKHN oldu. 6,5x 106/ kg CD34 verildi. Hazırlık rejimi Flu-Bu-TBI (RIC) rejimi GVHH profilaksisi rejimi Cyc-MMFkullanıldı. +14 de nötrofil ve +15 de trombosit engrafmanı oldu. Naklin 2. ayında akut Cilt GVHH MAGIC skor 1 olan hasta, lokal steroid tedavisine yanıt verdi. 1.5 yılında el-el bileğinde bilateral makulopapüler döküntüler gelişti. Eş zamanlı CMV enfeksiyonuna yönelik Valgansiklovir kullanması nedeniyle ön planda ilaç erupsiyonu düşünüldü. Topikal steroid tedavisi -anti-histaminik tedavi ile yanıt alınmadı. Takiplerde alt ekstremitelerde benzer döküntüler olması nedeniyle yapılan cilt biyopsisi sklerodematik tip kronik GVHH ve morfeada görülen ortak bulgular saptanmış olup öncelikle sklerodermotoid tip kronik GVHH ile uyumlu bulundu.Tırnaklarda longitudinal çizgilenme ve onikoliz saptandı (Resim 1) Dermatoloji bölümü ön planda tırnak GVHH düşünmeyip balsam tedavisi önerdi. Mevcut bulgulara göre kronik cilt GVHH NIH skor 2 kabul edilip 0,5 mg/kg/gün metilprednizolon tedaviye eklendi. Steroid yanıtı olan hastanın steroid tedavisi 2. ayda kontrol edilemeyen yan etkileri nedeni ile sonlandırıldı. 2 aylık steroid tedavisi sürecinde tırnak lezyonlarında düzelmeye gözlemlendi. Steroidin doz kesilme döneminde tırnak lezyonlarının tekrarladığı gözlemlendi. Dermatoloji bölümünce kapilloroskopik yöntemle değerlendirildi. Aşama aşama, kapilloroskopi bulguları resim 2-3-4 de belirtilmiştir. Lokal steroid ve takrolimus tedavileri ile yanıt alınamayınca intralezyoner tırnak yatağına uygulanan metilprednizolon tedavisine yanıtın iyi olabileceği düşünüldü. Ağrılı işlem olabileceği için hasta kabul etmedi. Takiplerde atrofik sürece giren hastada şu an için GVHH yönelik sistemik tedavisini (ruksolitinib) almaktadır. Tırnak yatağı video kapilloroskopisi (NVC), tırnak yatağındaki küçük kılcal damarları değerlendirmek için kullanılan güvenli, ucuz, invaziv olmayan bir muayene tekniği olup kullanıcılar arasında yüksek okuyucu güvenilirliği ile hızlı ve objektif veriler sağlayan bir yöntemdir NVC, romatolojide sistemik skleroz ve dermatomyozit gibi önemli mikrovasküler değişikliklerin olduğu durumların prognozunu ve tanısını kolaylaştırmak için yaygın olarak kullanılır.Literatur taramasında tırnak GVHH bulgusu için kapilloroskopinin kullanıldığı Sehreen Mumtaz ve ark 2025 de yaptığı çalışmada akut ve kronik GVHH tanısı konmuş hastalarda mikrovasküler değişiklikleri değerlendirmede invaziv olmayan ve kolayca erişilebilir bir araç olarak NVC'nin rolünü değerlendirmişler ve böylece GVHH'nin teşhisinde, prognozunda ve ölçülmesinde kullanımını değerlendirmişler

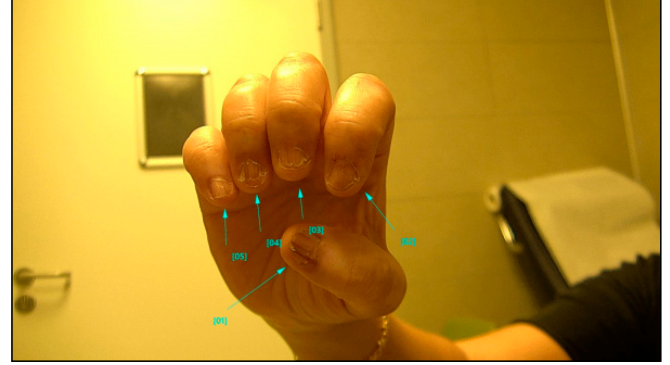
(1) bu çalışmada Kronik GVHH hastalarında kontrollere kıyasla mikrokana- ma, dallanma ve düzensiz kılcal damar yapılarının anlamlı derecede daha yüksek oranda görüldüğünü gözlemlenmişler (P<0.01) Bizim vakamızda da benzer bulgular saptanmıştır Akay ve ark. 2010 da, Allo-KHN sonrası sklerodermoid kronik GVHD de kılcal damar normalliklerini tanımlayan ilk kişilerdi ve farklı tırnak kıvrımı kapilloroskopi paternleri belirlediler. Çalışmalarında, 18 hastanın 15 inde (%83) belirgin derecede anormal CNV skorları (avasküler alanlar, retiküler bir paternle neovaskülarizasyon, kılcal damar düzensizliği, kanamalar ve genişlemiş kılcal damarlar) saptadılar (2) Bu vakayı sunmamızdaki amaçlar: Birinci amaç: Kapilloroskopi tekniğinin erken teşhis ve hastalık ilerlemesinin izlenmesi için non-invaziv bir araç olarak kullanılabilen ikinci amaç: diğer GVHH kadar hayatı tehdit eden bir GVHH olmamasına rağmen hastanın tırnak görüntüsünün sosyal hayatta olumsuz etkilenmelere yol açan bir durum olarak literatürde yeterince yer verilmesini ve bu vaka bildirimlerinin artması ile deneyimler paylaşıldıkça bu konuda daha duyarlı hale gelmesidir.

**Anahtar kelimeler:** Allogeneik kemik iliği nakli, Tırnak Graft versus host hastalığı,

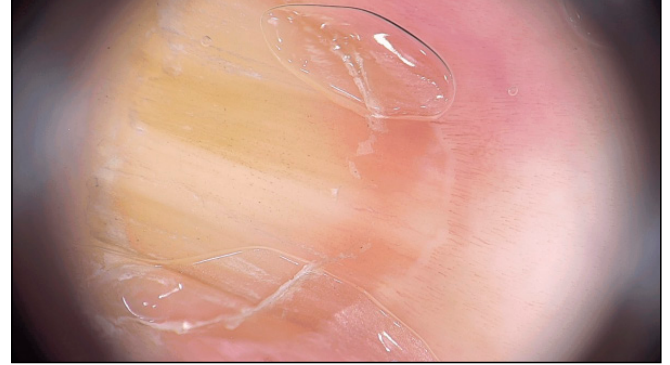
**Kaynaklar**

1. Rodrigues KS, Oliveira-Ribeiro C, Fiuza Gomes SA, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol (2018) 19:33-50
2. Sanli H, Arat M, Oskay T, Gürman G, Evaluation of nail involvement in patients with chronic cutaneous graft versus host disease: A single-center study from Turkey. International society of dermatology. Volume43, Issue3 March 2004, Pages 176-180

**Onikoliz, distrofi, tırnak kaybı**



**Damar caplarında yer yer farklılık izlendi. Bazı alanlarda kapiller uzama bazılarında kısılma gözlemlendi. Subungual bölgede kapillerler paralel ve düzenli dizilimlerini büyük ölçüde korunmuş olduğu ve subungual splinter hemorajilerin olduğu gözlemlendi**



Kapillerler arasında belirgin boy ve çap farklılıkları ile birlikte kapillerlerde belirgin kısalma izlendi. Splinter hemorajilerinin kaybolduğu gözlemlendi; bu bulgu hastalığın ileri fibrozan evreye geçisi ile uyumlu olarak değerlendirildi



■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

P-08

Referans Numarası: 30

**KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TEDAVİ ENDİKASYONLARI: RETROSPEKTİF TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ**

Hamza Sünter<sup>1</sup>, Şermin Altındal<sup>1</sup>, Osman Yokuş<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji

<sup>2</sup>Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Kronik lenfositik lösemi (KLL), heterojen klinik seyri nedeniyle her hastada tedavi gerektirmeyen bir hematolojik malignitedir. Küratif tedavi seçeneklerinin sınırlı olması, tedaviye başlama zamanlamasını ve endikasyonlarını klinik açıdan kritik hale getirmektedir. Bu çalışmada, tedavi endikasyonu gelişen KLL hastalarında tedaviye başlama nedenlerini, uygulanan tedavi yaklaşımlarını ve izlem sırasında gelişen ciddi komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Hastanemizde 2010–2025 yılları arasında KLL tanısı ile izlenen, tedavi endikasyonu gelişen ve tedavi verilen erişkin hastalar retrospektif olarak incelendi. Tedavisiz izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler hastane kayıt sistemlerinden elde edildi. Kriterlere uygun toplam 99 hasta değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 60'ı erkek (%60,6), 39'u kadın (%39,3) idi. Tedaviye başlama yaş ortalaması 67 yıl (36–88) olarak saptandı. Hastaların çoğunda tedavi endikasyonu birden fazla klinik ve hematolojik faktörün eş zamanlı varlığı ile gelişti. Sıklık sırasına göre tedavi endikasyonları; splenomegali, anemi, trombositopeni, B semptomları, konglomere lenfadenopati ve lenfosit sayısındaki hızlı artış olarak belirlendi. Tedavi seçenekleri arasında en sık tercih edilen yaklaşım kemoimmünoterapiydi.

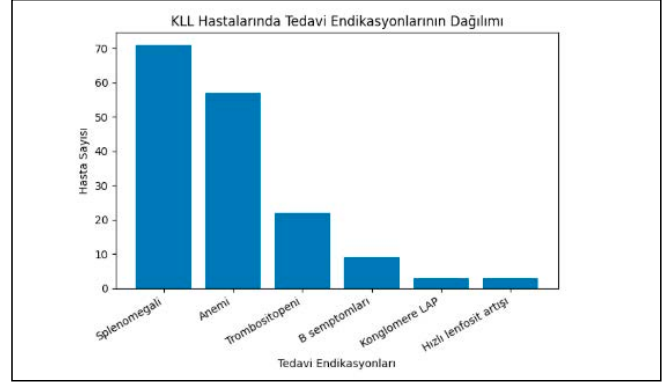
**Sonuç:** Gerçek yaşam verilerimiz, KLL hastalarında tedavi endikasyonunun çoğunlukla kombine bulgularla ortaya çıktığını ve her geçen gün azalmakla birlikte kemoimmünoterapinin hâlen temel tedavi yaklaşımı olduğunu göstermektedir. İzlem sırasında hastaların %4'ünde Richter dönüşümü ve bir hastada sekonder akut myeloid lösemi gelişmesi, KLL'de agresif dönüşümler ve sekonder hematolojik maligniteler açısından uzun dönem yakın izlemin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, tedavi endikasyonu, Richter, sekonder malignite

**Kaynaklar**

- Hallek M, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131:2745–2760.
- Eichhorst B, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32:23–33.
- Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021;96:1679–1705.
- Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74:12–49.
- Delgado J, et al. Chronic lymphocytic leukemia: from molecular pathogenesis to novel therapeutic strategies. Haematologica. 2020;105:2205–2217.
- Benjamini O, et al. Second cancers in patients with CLL treated with FCR. Leuk Lymphoma. 2015;56:1643–1650.
- Quinquenel A, et al. Diagnosis and Treatment of CLL: FILO recommendations. Hemasphere. 2020;4:e473.

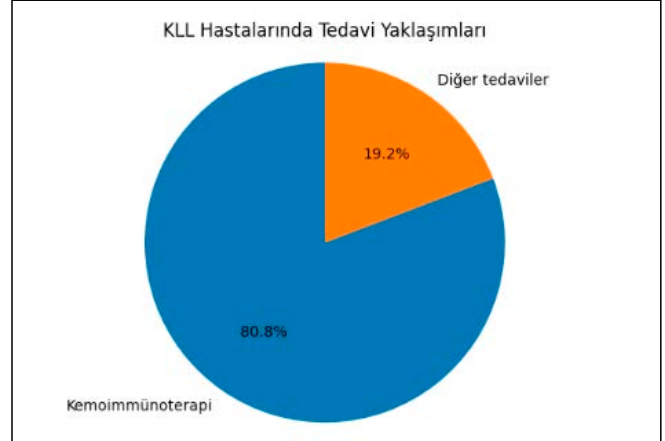
**KLL tedavi endikasyonları**



**KLL tedavi yaklaşımları**

Özellik	Değer
Hasta sayısı	99
Erkek	60 (%60,6)
Kadın	39 (%39,3)
Tedaviye başlama yaş ortalaması	67 yıl
Yaş aralığı	36 – 88

**Demografik özellikler**



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-09

Referans Numarası: 32

**ALLOJENİK NAKİL SONRASI KADINLARDA İHMAL EDİLEN İKİ ETKİ: VULVOVAJİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI VE PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ – İKİ OLGU İLE FARKINDALIK**

Esra Pirinççi, Kübra Yazar, Vehbi Demircan, Abdullah Karakuş, Orhan Ayyıldız

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır

**Giriş:** Allojenik kök hücre nakli (allo-KHN) sonrası sağkalım uzadıkça, kadın hastalarda yaşam kalitesini belirgin etkileyen ancak çoğu zaman geri planda kalan iki geç etki daha görünür hale gelmektedir: vulvovajinal/genital kronik GVHH (cGVHH) ve prematür over yetmezliği (POI). Genital semptomlar utanma/çekinme nedeniyle sıkça spontan ifade edilmez; rutin izlemde yapılandırılmış sorgulama yapılmadığında tanı gecikebilir ve geri dönüşümsüz fibrotik komplikasyonlar gelişebilir. Bu olgu serisinde, allo-KHN sonrası izlemde geç dönemde gündeme gelen iki olgu üzerinden aktif tarama, ayırıcı tanı ve multidisipliner yönetimin önemini vurgulamayı amaçladık.

**Yöntem:** Merkezimizde allo-KHN sonrası izlenen iki kadın hastanın klinik, jinekolojik ve laboratuvar verileri retrospektif değerlendirildi. Genital yakınmalar; hypoöstrojenik atrofi/POI, vulvovajinal enfeksiyonlar ve ürener

patolojiler başta olmak üzere taklit eden veya eşlik eden durumlar açısından sistematik olarak ele alındı; jinekolojik muayene bulguları ve tedaviye yanıt birlikte değerlendirildi.

**Bulgular:** Olgu 1: 29 yaş, AML; relaps sonrası tedaviyi takiben 2023'te MUD-PBSC ile allo-KHN uygulandı. Nakil sonrası amenore nedeniyle jinekolojiye başvurdu. Ardışık östrojen-progestin içeren HRT'ye rağmen çekilme kanaması olmadı. İzlemde ultrasonografide ince endometrium (~3 mm) ve bilateral over atrofi izlendi. Hormonal profilde yüksek FSH/LH ve çok düşük östradiol saptanarak hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumlu POI doğrulandı. Daha sonraki kontrolde vajinal kuruluk/ağrı ve vulvodini tarifledi; semptomlarda izlem sürecinde belirgin azalma bildirildi.

**Olgu 2:** 42 yaş, KML; HLA-uyumlu kardeşten allo-KHN sonrası akut GVHH atağı ve devamında çoklu organ tutulumlu kronik GVHH öyküsü mevcuttu. Nakilden yaklaşık 5 yıl sonra vulvodini, disparoni ve cinsel disfonksiyon bildirdi. Jinekolojik muayenede atrofi olmaksızın vulvodini saptandı. Enfeksiyöz/üriner patolojiler açısından değerlendirme yapılarak yönetildi; topikal tedavi sonrası semptomlarda belirgin düzelme izlendi.

**Sonuç:** Bu olgu serisi, allo-KHN sonrası genital yakınmaların tek bir mekanizmaya bağlı olmadığını; POI'ye bağlı hipoöstrojenik atrofi ile genital cGVHH spektrumunun klinik olarak örtüşebildiğini ve enfeksiyon/üriner patolojilerin tabloyu taklit edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle yalnız semptom temelli yaklaşım yetersiz kalabilir. Rutin izlemde yapılandırılmış tarama, erken jinekolojik değerlendirme ve basit bir endokrin (FSH/E2 ± AMH) + enfeksiyon/üriner dışlama çerçevesi standardize edilmelidir. Ayrıca NIH konsensüsü benzeri standart evreleme/skorlama ve yanıt ölçütlerinin daha yaygın benimsenmesi, merkezler arası karşılaştırılabilir raporlamayı ve müdahale çalışmalarına entegrasyonu güçlendirecektir.

**Anahtar kelimeler:** Vulvo Vajinal GVHH, Prematur Over Yetmezliği, Allojenik Kök Hücre Nakli

#### Kaynaklar

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham (Switzerland): Springer; 2019. Available from: [platform]. Accessed 2026 Feb 8.
2. Kornik RI, Rustagi AS. Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017 Sep;44(3):475-492. doi: 10.1016/j.ogc.2017.05.007. PMID: 28778644.
3. Wilk Goldsher Y, Cohen Sacher B, Cohen M, Yeshurun M, Sabah G, Eitan R, Krissi H. Genital graft versus host disease in women after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a single center experience. Ann Hematol. 2025 Jan;104 (1): 773-779. doi: 10.1007/s00277-025-06224-1. Epub 2025 Jan 28. PMID: 39870909; PMCID: PMC11868347.
4. Ayyıldız O, Karakuş A, Piriñçi E, Gündüz R. Vulvar and vaginal graft versus host disease in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. Intercont J Int Med. 2025;3(1):19-21.
5. IMS Guideline Group on POI, Panay N, Anderson RA, et al. Evidence-based guideline: Premature Ovarian Insufficiency. Hum Reprod Open. 2024;2024(4):hoae065. doi:10.1093/hropen/hoae065.
6. Rotz SJ, et al. International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update. Transplant Cell Ther. 2024

#### Pediyatrik Konular

P-10

Referans Numarası: 34

### PEDİYATRİK HEMATOPOETİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI MUKORMİKÖZ: ÜÇ OLGU

Ayça Koca Yozgat<sup>1</sup>, Şerife Mehtap Kanbur<sup>1</sup>, Erdiñç Acar<sup>2</sup>, Sabri Demir<sup>3</sup>, İkbāl Ok Bozkaya<sup>1</sup>, Özlem Arman Bilir<sup>1</sup>, Namık Yaşar Özbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sbü Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediyatrik Hematoloji Kliniğı

<sup>2</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi El Cerrahisi Kliniğı

<sup>3</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğı

**Giriş:** Mukormikoz, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili, hızla ilerleyen ve anjiyoinvaziv özellik gösteren nadir bir invaziv fungal enfeksiyondur. Hematopoetik kök hücre alıcılarındaki uzun süreli ve derin nötropeni, bu hasta grubunu invaziv fungal enfeksiyonlar açısından özellikle yüksek riskli hâle getirmektedir. Hastalarda en sık pulmoner tutulum gözlenmekte olup, kutanöz ve orbital mukormikoz çok nadirdir. Burada hematopoietik kök hücre nakli sonrası mukormikoz gelişen üç pediyatrik olgu sunulacaktır.

**Olgu 1:** Talasemi major tanısı ile allojenik hematopoetik kemik iliğı nakli yapılan üç yaşındaki hastanın nakil sonrası göğüs ön duvarında önce ektima benzeri bir lezyonu gelişti (Resim 1). Lezyonun takipte progresyon göstermesi üzerine profilaksi olarak almakta olduğu vorikonazol tedavisi posakonazol ve liposomal amfoterisin B olarak düzenlendi ve cerrahi debridman yapılarak mikrobiyolojik kültür ve doku örnekleri alındı (Resim 2). Hastanın patoloji sonucu mukor ile uyumlu olarak sonuçlandı. Hastanın yara yeri greft ihtiyacı olmadan primer kapama ile iyileşti.

**Olgu 2:** IPEX sendromu nedeni ile allojenik hematopoetik kemik iliğı nakli yapılan on yaşındaki hastanın nakil sonrası sağ el birinci parmak dorsalde önce veziküler lezyonu gelişti. Herpetik olduğu düşünülerek tedavisi başlanan hastanın takipte lezyonu ilerleyerek nekrotik bir alan gelişti. Antibiyotik ve antiviral tedavi altında lezyonu progresse olan hastanın antifungal tedavisi kaspofungin ve amfoterisin B olarak düzenlendi. Eldeki lezyonun takipte progresse olması üzerine el cerrahisi tarafından debride edilerek doku örnekleri alındı. Patoloji sonucu mukor olarak sonuçlanan hastanın eline birçok kez debridman yapıldı (Resim 3). Takipte hastanın eline free flep yapılarak el ve parmakları korundu. Hastanın el cerrahisi tarafından takibi devam etmektedir.

**Olgu 3:** Pre-B akut lenfoblastik lösemi nedeni ile allojenik kemik iliğı nakli yapılan 17 yaşındaki hastada nakil sonrası sağ gözünde proptozis, kapak ödemi ve kemozis ve korneasında bulanıklık mevcuttu. Görüntüleme ve doku örneklemesi sonucunda mukor saptanan hastanın takipte kranial tutulumu da gelişti ve hasta rino-orbital-serebral mukormikozis nedeni ile kaybedildi.

**Tartışma:** Kemik iliğı nakli yapılan ve mukormikoz enfeksiyonu gelişen çocuk hastalarda epidemiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin veriler sınırlıdır. Risk altındaki hastalarda klinik şüphe halinde gecikmeksizin tedavi başlanması ve doku örneklemesi yapılması, klinik sonuçların iyileştirilmesi açısından çok önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik kök hücre nakli, mukormikozis

#### Kaynaklar

1. J. P. Lynch, M. C. Fishbein, F. Abtin, and G. G. Zhanel, "Part 1: Mucormycosis: Prevalence, Risk Factors, Clinical Features, and Diagnosis," Expert Review of Anti-Infective Therapy 21, no. 7 (2023): 723–736.
2. Tehmeena W, Hussain W, Zargar HR, Sheikh AR, Iqbal S. Primary cutaneous mucormycosis in an immunocompetent host. Mycopathologia. 2007;164:197-9.



Resim 1. Ektima benzeri cilt lezyonu



Resim 2. Kas ve kemik invazyonu görülen mukormikozis lezyonu



Resim 3. El ve ön kolda mukormikozis lezyonu

## ■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-11

Referans Numarası: 35

### KRABBE HASTALIĞINA BAĞLI ANNEDEN HAPLOİDENTİK NAKİL YAPILAN OLGUDA GELİŞEN POOR GRAFT FONKSİYONUNUN BAŞARILI YÖNETİMİ

Ceren Kılıç<sup>1</sup>, Fatma Burcu Belen Apak<sup>1</sup>, Pamir Işık<sup>1</sup>, Halil İbrahim Aydın<sup>2</sup>, Bilkay Baştürk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı

<sup>3</sup>Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi İmmunoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Zayıf greft fonksiyonu (Poor Graft Function, PGF), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası tam donör kimerizmine rağmen persistan sitopeniler ile karakterize ciddi bir komplikasyondur ve %5-27 oranında bildirilmektedir. Etiyolojide enfeksiyonlar, GVHH, miyelotoksitesite, alloimmün mekanizmalar ve donöre özgü antikorlar (DSA) yer almaktadır. Krabbe hastalığı gibi ilerleyici lökodistrofilerde HKHN hastalığının progresyonunu yavaşlatabilen tek tedavi seçeneğidir. Bu olguda, Krabbe hastalığı nedeniyle haploidentik HKHN uygulanan ve posttransplant dönemde PGF gelişen bir hastanın tedavi süreci sunulmuştur.

**Olgu:** 10 aylık erkek olgu; 5. aydan itibaren oluşan nörogelişimsel regresyon, irritabilite ve baş kontrolü kaybı ile başvurdu. Beta-galaktoserebrosidaz düzeyi düşük (2 nmol MU/24h/mg), GALC geninde homozigot c.908C>T (p.Ser303Phe) mutasyonu saptanan olguya Krabbe

hastalığı tanısı konuldu. Kraniyal MRG'de demiyelinizasyon ile uyumlu lökodistrofi bulguları hastalığı tanısı konularak anneden 6/10 uyumlu haploidentik HKHN (CD34+: 4,5x10<sup>6</sup>/kg) yapıldı. Erken posttransplant dönemde bakteriyemi, sıvı yüklenmesine bağlı pulmoner ödem ve pnömoni gelişti; uygun antibiyotik, antifungal ve destek tedavileri ile klinik düzelme sağlandı. Nötrofil engraftmanı +17. günde, trombosit engraftmanı +27. günde gerçekleşti. +100. gün kimerizmi %100 idi. İzlemde akut cilt GVHH gelişti ve steroid ile ruxolitinib tedavisi başlandı. +110. günde trombositopeni ortaya çıktı ve eltrombopag başlandı. +4. ayda trombotik mikroanjyopati gelişmesi üzerine kalsinörin inhibitörü kesildi. Persistan anemi ve trombositopeni varlığında kemik iliği normoselüler bulundu; hemofagosit ve immün aracılı sitopeniyi düşündüren bulgular izlendi. %100 kimerizme rağmen devam eden sitopeniler PGF olarak değerlendirildi. PRA analizinde (sınıf I tek antijen taramasında A\*80:01 %1, sınıf II DRB1\*01:02 %1 olarak) anti-HLA antikorları yüksek düzeyde (MFI>1500) saptandı. Tedavide yüksek doz IVIG (2 g/kg/ay), steroid, G-CSF, romiplostim (6 mcg/kg, haftada iki kez) uygulandı. Romiplostim sonrası trombosit sayısı 140.000/mm<sup>3</sup>e yükseldi ancak kalıcı yanıt için ek tedavi gereksinimi oldu. +132. günde mezenkimal kök hücre infüzyonu yapıldı. DSA pozitifliği ve immün aracılı greft disfonksiyonu düşünülerek +140-161. günler arasında haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> dozunda 4 kür rituksimab uygulandı. Rituksimab sonrası trombosit değerleri kalıcı olarak normale yükseldi ve tekrar düşüş gözlenmedi. +180. gün kimerizmi %99, sonraki izlemlerde %100 olarak devam etti. Nörolojik olarak opistotonus postüründe belirgin azalma, spastisitede kısmi gerileme ve yutma fonksiyonunda düzelme gözlemlendi. Hasta multidisipliner ekip tarafından izlenmektedir. Nakil sonrası +1.yılda %100 donör kimerizm ile izlenmektedir.

**Sonuç:** Krabbe hastalığı, GALC enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif, erken infantil dönemde hızla ilerleyen ve tedavisz fatal seyreden bir lökodistrofidir. HKHN hastalık progresyonunu yavaşlatabilen tek kuratif yaklaşımdır. Ancak özellikle haploidentik nakillerde PGF önemli bir komplikasyondur.

Bu olguda tam donör kimerizmine rağmen gelişen PGF'nin alloimmün mekanizmalar ve DSA pozitifliği ile ilişkili olduğu düşünülmüş; trombopoietin reseptör agonistleri, IVIG, mezenkimal kök hücre ve özellikle rituksimab tedavisi ile başarılı ve kalıcı hematolojik yanıt elde edilmiştir.

HSCT sonrası gelişen sitopenilerde yalnızca kimerizm oranı değil, alloimmün etyoloji ve DSA varlığı da mutlaka değerlendirilmelidir. Erken tanı ve çok yönlü immünomodülatör tedavi ile PGF geri döndürülebilir bir komplikasyon olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Krabbe, poor graft function

#### Kaynaklar

- 1.Kong Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation- an old complication with new insights. Semin Hematol. 2019 ;56(3):215-220.
- 2.Prabakaran A, Koldej R, Chee L, Ritchie D. Clinical features, pathophysiology, and therapy of poor graft function post-allogeneic stem cell transplantation. Blood Adv. 2022;6(6):1947-1959.
- 3.Caniglia M, Rana I, Pinto RM, Fariello G, Caruso R, Angioni A et al. Allogeneic bone marrow transplantation for infantile globoid-cell leukodystrophy (Krabbe's disease). Pediatr Transplant. 2002;6(5):427-31.
- 4.Swaminathan VV, Meena S, Varla H, Chandar R, Jayakumar I, Ramakrishnan B. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Inborn Errors of Metabolism: Single Center Experience Over Two Decades. Indian Pediatr. 2022;59(9):699-702.
- 5.Page KM, Stenger EO, Connelly JA, Shyr D, West T, Wood S et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 ;25(12):e363-e374.
- 6.Uria-Oficialdegui ML, Alonso L, Benitez-Carabante MI, Renedo B, Oliveras M, Diaz-de-Heredia C. Use of eltrombopag for the treatment of poor graft function after hematopoietic stem cell transplantation in children. Pediatr Transplant. 2021;25(4):e14010.

**KMML NEDENİYLE ALLOJENİK NAKİL SONRASI ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN EBV-İLİŞKİLİ DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA: AGRESİF SEYİRLİ BİR PTLD OLGUSU**

Zehra Akşit Bozkına<sup>1</sup>, Ajda Güneş<sup>1</sup>, Derya Demir<sup>2</sup>, Emin Karaca<sup>3</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Nur Soyer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

**Giriş:** Posttransplant lenfoproliferatif bozukluklar (PTLD), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HSCT) sonrasında görülebilen, heterojen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlardır. Allo-HSCT sonrası PTLD sıklığı yaklaşık %2 olup solid organ transplantasyonuna kıyasla daha agresif seyir ve yüksek mortalite ile karakterizedir (1). Olguların büyük çoğunluğu Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkilidir ve özellikle T-hücre immünesinin baskılandığı durumlarda ortaya çıkar (2). Bu bildiri, kronik miyelomonositik lösemi (CMML) nedeniyle allo-HSCT uygulanan bir hastada, posttransplant erken dönemde gelişen EBV-ilişkili PTLD olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** Altmış beş yaşında erkek hastaya Tıp 1 kronik miyelomonositik lösemi (CMML-1) tanısı konuldu. Yeni nesil dizileme analizinde ASXL1, SRSF2 ve TET2 mutasyonları saptandı. Hasta azasitidin tedavisi sonrası remisyonunda izlenen relaps gelişmesi üzerine yeniden azasitidin ile tedavi edildi. Ardından fludarabin + treosulfan + anti-timosit globulin (ATG) içeren hazırlık rejimi sonrası, 9/10 HLA uyumlu akraba dışı donörden allo-HSCT uygulandı. GVHH profilaksisi amacıyla takrolimus, metotretaksat ve tavşan ATG kullanıldı. Nötrofil engraftmanı 25. günde gelişirken trombosit engraftmanı sağlanamadı. Birinci ay kimerizm %100 saptandı. Poor greft olarak değerlendirildi. Posttransplant 34. günde aktif sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu gelişti ve gansiklovir ile tedavi edildi. Posttransplant 48. günde ateş, kilo artışı ve ödem yakınmaları ortaya çıktı; EBV-DNA düzeyi 122.039 IU/mL olarak saptandı ve eş zamanlı CMV DNA artışı izlendi. FDG-PET/BT incelemesinde servikal, abdominal ve inguinal bölgelerde yaygın patolojik lenf nodları saptandı. Laktat dehidrogenaz düzeyi 1063 U/L idi. Hastaya rituksimab (375 mg/m<sup>2</sup>) tek doz uygulandı. Inguinal lenf nodu eksizyonel biyopsisinde, EBV-pozitif, germinal merkez dışı kökenli diffüz büyük B-hücreli lenfoma tanısı konuldu. Takrolimus kesilmesine rağmen EBV-DNA düzeyi hızla artarak posttransplant 58. günde 504.603 IU/mL'ye ulaştı. Hasta, plevral efüzyon, yaygın asit ve çoklu organ yetmezliği tablosu ile posttransplant 61. günde kaybedildi.

**Tartışma:** Allo-HSCT sonrası PTLD genellikle donör kaynaklı EBV ile enfekte B hücrelerinin, immün denetimin kaybı sonucu kontrolsüz proliferasyonu ile gelişir. ATG kullanımı, ileri yaş, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri ve CMV reaktivasyonu EBV-PTLD için önemli risk faktörleridir. PTLD başlangıcının sıklıkla transplantasyon sonrası 60-90 gün arasında görülmesi, erken dönemde yakın virolojik izlemin önemini vurgulamaktadır (3). Rituksimab, EBV-PTLD tedavisinin temelini oluşturmakla birlikte olguların yaklaşık %50'sinde yanıtızlık bildirilmiştir (4,5). Erken PTLD başlangıcı, yüksek EBV viral yükü ve yüksek LDH düzeyleri kötü prognosis ile ilişkilidir (6). Sunulan olguda donör ile HLA tam uyumun olmaması, EBV DNA kinetiğinin hızlı artışı ve rituksimaba yanıtızlık agresif seyri açıklayan başlıca faktörlerdir.

**Sonuç:** Bu olgu, allo-HSCT sonrası erken dönemde gelişen, çoklu risk faktörleri eşliğinde seyreden agresif EBV-ilişkili PTLD'nin mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli hastalarda EBV viral yükünün yakın izlenmesi, immünsupresyonun dikkatli yönetimi ve rituksimaba yanıtız olgular için alternatif tedavi stratejilerinin erken dönemde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** EBV ilişkili PTLD, diffüz büyük B hücreli lenfoma, allo-HSCT

**Kaynaklar**

- 1-Al-Mansour, Z., Nelson, B. P., & Evens, A. M. (2013). Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 8(3), 173-183.
- 2-Styczynski, J., Tridello, G., Gil, L. et al.(2016). Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 34(18), 2212-2220.

- 3- Curtis, R. E., Travis, L. B., Rowlings, P. A. et al.(1999). Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: A multi-institutional study. *Blood*, 94(7), 2208-2216.
- 4- Kinzel, M., Dowhan, M., Kalra, A. et al.(2022). Risk factors for the incidence of and mortality due to post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*, 28(1), 53.e1-53.e10.
- 5- Garcia-Cadenas, I., Yáñez, L., Jarque, I. et al.(2019). Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *European Journal of Haematology*, 102, 465-471.
- 6- Tsushima, T., Masuda, S.-I., Yoda, N. et al.(2024). Clinical characteristics and outcomes of Epstein-Barr virus viral load after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology*, 103, 935-946.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

**KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINA SEKONDER GELİŞEN KALSİYUM KARBONAT İÇERİKLİ KALSİNOZİS KUTIS: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ**

Orhan Gürsel<sup>1</sup>, Meriç Kaymak<sup>2</sup>, Nilgün Sönmez<sup>2</sup>, Serpil Taşdelen<sup>3</sup>, Işın Soyuer<sup>4</sup>, Türkan Patroğlu<sup>2</sup>, Ahmet Emin Kürekçi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Lösante Çocuk Ve Erişkin Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Lösante Çocuk Ve Erişkin Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Lösante Çocuk Ve Erişkin Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

On yaşında erkek hasta ateş ve servikal lenfadenopati ile başvurdu. Yaygın lenfadenopati ve organomegali saptanması üzerine yapılan lenf nodu ve kemik iliği incelemeleri sonucunda myeloid antijen pozitif Pro-T akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konuldu. Kromozom analizinde 5q delesyonu, monozomi 17 ve NRAS kodon 12-13 mutasyonları saptandı. ALLIC-BFM 2009 protokolüne göre tedavi edilen hasta, 33. gün minimal rezidüel hastalık (MRD) yüksekliği ve tam uyumlu kardeş verici bulunması nedeniyle yüksek risk grubunda değerlendirilerek konsolidasyon sonrası 10/10 uyumlu kardeşinden allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. Hazırlık rejiminde TBI (12 Gy) ve etoposid (60 mg/kg, maks. 1800 mg) kullanıldı. CD34+ hücre dozu 4,2x10<sup>6</sup>/kg, total çekirdekli hücre dozu 5,1x10<sup>8</sup>/kg idi. Myeloid engraftman +15., trombosit engraftmanı +27. günde gerçekleşti. Kimerizm %100 donör olarak izlendi.

Nakil sonrası +5. ayda makülopapüler döküntü ve karaciğer enzim yüksekliği ile grade 2 akut GvHD tanısı konuldu; steroid ve siklosporin tedavisi ile gerileme sağlandı. Ancak karaciğer enzim yüksekliği hafif düzeyde devam etti. Nakilden +18 ay sonra uyluk ön yüzde başlayan, ardından bilateral gluteal bölgede ciltten kabarık, parlak beyaz kalsifiye lezyonlar gelişti (Fig.1-2). Eksizyonel biyopsi kalsinozis kutis olarak raporlandı. Serum kalsiyum, fosfor, parathormon, böbrek fonksiyonları ve idrar kalsiyum atılımı normaldi. Alt ekstremitelerde el parmaklarında sklerotik değişiklikler saptanması üzerine kronik cilt GvHD düşünülerek ruksolitinin başlandı.

Lezyonların sırtta, uylukta ve yüzde tekrarlaması üzerine yapılan cilt biyopsisinde fokal parakeratoz, epidermiste diskeratotik hücreler ve perivasküler mononükleer infiltrasyon saptanarak kronik GvHD ile uyumlu bulundu. Mineral analizinde biriken maddenin kalsit minerali, yani kalsiyum karbonat (CaCO<sub>3</sub>) olduğu doğrulandı.

Kalsinozis kutis, kalsiyum tuzlarının deri ve subkutan dokuda birikimi ile karakterizedir (1). Distrofik, metastatik, idiyoPATİK, iatrojenik ve kalsiflaksis olmak üzere beş tipi vardır. Distrofik tip en sık görülür ve serum kalsiyum-fosfor düzeyleri genellikle normaldir. Doku hasarı sonucu salınan fosfat bağlayıcı proteinler kalsifikasyona yol açar; kronik inflamasyon ve vasküler hipoksi süreçte katkıda bulunur. TNF, IL-6 ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinler kristal oluşumunu artırır. Tipik olarak biriken kristaller hidroksiapatit ve amorf kalsiyum fosfatır.

Distrofik kalsifikasyon en sık sistemik skleroz, dermatomyozit ve sistemik lupus eritematozus ile ilişkilidir; ayrıca romatoid artrit, Sjögren sendromu ve çeşitli tümörlerde bildirilmiştir. Metastatik tip hiperkalsemi ve hiperfosfatemi durumlarında görülür; kalsiflaksis ise kronik böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

Hastamızda metabolik nedenler dışlandı ve eşlik eden sklerodermatöz kronik GvHD mevcuttu. Kronik GvHD'ye sekonder kalsinozis kutis literatürde yalnızca iki vakada bildirilmiştir (2,3). Bu vakalarda yumuşak

doku ve fasyalar düzeyinde kalsifikasyonlar tespit edilmiş ve mineral incelemesi yapılmamıştır. Bizim olgumuzda ise ciltten yapılan histopatolojik ve mineralojik inceleme ile kalsiyum karbonat birikimi gösterilmiştir. Bu özellik, literatürde bildirilen vakalardan farklı olup, kronik GvHD zemininde gelişen ve CaCO<sub>3</sub> birikimi ile seyreden ilk olgu olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kalsinozis kutis, kronik GvHD, Kök hücre nakli,

**Kaynaklar**

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448127/> National Library Medicine
2. Calcinosis Cutis Related to Sclerodermatous Chronic Graft Versus Host Disease. Lipshutz GH, Chew FS. Radiol Case Rep. 2015 Dec 7;3(4):242. doi: 10.2484/rcr.v3i4.242. eCollection 2008.
3. Chronic cutaneous graft-versus-host disease manifesting as calcinosis cutis universalis on a background of widespread sclerodermatoid changes. Man J, Kalisiak M, Birchall IW, Salopek TG. J Cutan Med Surg. 2010 Sep-Oct;14(5):249-53. doi: 10.2310/7750.2010.09034.

Glitten kabank beyaz renkli deposit, sağ posterior iliak spine üzeri



Kalsinozis kutis, sağ uyluk



■ Gen Tedavisi

P-15

Referans Numarası: 46

**MULTISYSTEM LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN AN INFANT: A CLINICAL CASE**

**Nargiza Nusratullayevna Babakhanova**, Dilfuza Saburovna Matkarimova, Nazokat Baxadirovna Aripova, Diyora Ziyodullayevna Xusanova

Scientific And Practical Medical Center Of Pediatric Oncology, Hematology And Immunology (tashkent, Uzbekistan) Tashkent State Medical University (tashkent, Uzbekistan)

**Background:** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease belonging to the group of histiocytic disorders and is characterized by clonal proliferation of pathological Langerhans cells with involvement of one or multiple organs and systems. The incidence is highest in childhood, particularly in infants and young children. Multisystem forms of the disease are associated with a severe clinical course, a high risk of life-threatening complications, and an unfavorable prognosis. The polymorphism of clinical manifestations and similarity to infectious and hematological diseases significantly complicate early diagnosis, which determines the relevance of presenting this clinical case.

**Objective:** To demonstrate the features of the clinical course, diagnostic challenges, and treatment effectiveness of multisystem Langerhans cell histiocytosis in an infant.

**Materials and Methods:** A clinical case of patient A.S., born in 2024, who was treated at the Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, is presented. Data from medical history, clinical examination, laboratory tests (complete blood count, biochemical analysis, myelogram), instrumental studies (ultrasound, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging), as well as histological and immunohistochemical examination of a skin biopsy were analyzed. The dynamics of clinical and laboratory parameters during therapy were assessed.

**Results and Discussion:** The disease manifested before the age of one year with nonspecific symptoms, including fever, catarrhal manifestations, anemia, and skin rash. Despite repeated courses of antibacterial therapy at the place of residence, the patient's condition progressively deteriorated, with the development of severe septic condition, anemia, thrombocytopenia, hypoproteinemic edema, hepatosplenomegaly, ascites, hydrothorax, and bilateral polysegmental pneumonia, indicating multisystem involvement.

Laboratory findings revealed pronounced cytopenias, hypoproteinemia, and elevated ferritin levels. Instrumental studies demonstrated signs of risk organ involvement. The diagnosis was confirmed by histological and immunohistochemical examination of the skin biopsy, revealing CD1a+, Langerin+, and S100+ cells. The BRAF V600E mutation was not detected.

Comprehensive therapy was administered, including antibacterial, antifungal, infusion-detoxification, replacement, and immunomodulatory treatment, as well as targeted therapy with vemurafenib at a dose of 20 mg/kg/day for 28 days. Positive clinical and laboratory dynamics were observed, including normalization of body temperature, regression of edema, improvement of hemogram parameters, and overall clinical condition.

**Conclusion:** This clinical case demonstrates the severe course of multisystem Langerhans cell histiocytosis in an infant with a nonspecific onset, which significantly delayed timely diagnosis. Persistent cytopenias, skin manifestations, and hepatosplenomegaly require early morphological and immunohistochemical verification of the diagnosis. Early initiation of comprehensive, including targeted, therapy contributes to clinical improvement and increases the likelihood of a favorable outcome.

**Anahtar kelimeler:** Langerhans cell histiocytosis, immunohistochemical diagnosis,

**Kaynaklar**

1. Allen C.E., Merad M., McClain K.L. Langerhans-Cell Histiocytosis. New England Journal of Medicine. 2018;379:856–868
2. Gadner H., Minkov M., Grois N. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2013;121(25):5006–5014
3. Haupt R., et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment. Pediatric Blood & Cancer. 2013;60:175–184
4. National Cancer Institute (NCI). PDQ®: Langerhans Cell Histiocytosis Treatment.

■ Multipl Myelom

P-16

Referans Numarası: 56

**MULTİPL MİYELOM BERABERLİĞİNDE DİL TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN NADİR BİR SEKONDER AMİLOİDOZ VAKASI**

**Fatma Esen Karakuş<sup>1</sup>, Neslihan Mandacı Şanlı<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakli Ünitesi

Amiloidoz, yanlış katlanmış protein agregatlarının dokularda birikmesiyle hasara neden olan hastalık grubudur. Amiloid birikiminin histolojik olarak dokuda gösterilmesi ile tanı konur(1). Bir organı (mide, böbrek, kalp) etkileyebildiği gibi sistemik de olabilir. AA tip amiloidoz (reaktif/sekonder) kronik inflamasyon ilişkili hastalıklara bağlı görülürken, AL tip amiloidoz (hafif zincir kaynaklı) Multipl Myelom (MM) ve diğer plazma hücre displazilerinde yaygındır (2). MM, kemik iliğinde immünsüpresyon ve kemiklerde litik lezyonlarına nedenolan plazma hücreleri tarafından monoklonal immünoglobulinlerin (hafif veya ağır) aşırı üretimi ile karakterize bir hastalıktır(3).

Bu olguda, romatoid artrit tanısı ile kısa süre sonra dil tutulumlu sekunder A Lamiloidoz ve MM tanıları alan hastamızın takip süreci ve tedavi yönetimi anlatılmıştır. Hastada amiloidoz alt tipi, romatizmal hastalığı nedeniyle AA olması beklenirken, myelom tanısı ile sıklıkla görülen AL tip olarak görülmüştür. Ayrıca hastada amiloid organ tutulumu, nadir görülen 'dilde' kendini göstermiştir (Şekil 1). Böyle birlikteliklerin iyi tanınması, doğru alt tip tayini, uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

**Olgu ve tedavi:** 57 yaş, erkek hasta 5/2024 de psöriatik artrit tanısı sonrasında 7/2024 de dilde ödem, lökoplazik alanlar görülmesi üzerine yapılan dil biyopside, Amiloidoz, Amiloid A ile negatif, Kongo red ile pozitif boyanma görülmüş. Hematolojiye yönlendirilen hastanın tetkiklerinde, Flambda: 6150 mg/l FLCoranı: 0,001 görülmüş. Kemik iliği biyopsisi: plazmasitom, Kongored ile negatif boyanma, olarak raporlandı. Pet ct: dil sağ posterolateral ve sol anterolateral alanda ortadüzeyde hipermetabolizma, axillerveapendikuler iskelette hafif düzeyde hipermetabolizma görüldü. Hasta myelom eşliğinde sekunder AL amiloidoz tanıları aldı. 6 kür bortezo-mib, siklofosamid, dexametazon (VCD) tedavisi sonrası tama yakın yanıt görüldü. 6/2025 Otolog kök hücre nakli (OKİT) yapıldı. OKİT sonrası Pet ct: stabil hastalık ve Flambda: 1590 mg/l di. Klinik olarak, dilde lezyonlar da kısmi gerileme oldu. Refrakter hastaya nakil sonrası daratumumab ile siklofosamid, bortezo-mib, dexametazon (Dara-CyBorD) kemoterapi planlandı. 3. Kürü tamamlayan hastanın dil lezyonlarında klinik olarak belirgin düzelme ve Flambda değerinde 9 mg/l'ye gerileme görüldü (Şekil 3). Tedaviye belirgin yanıt görülen hastanın tedavisi halen devam etmektedir.

**Tartışma:** Sekonder amiloidozis AA tipi tedavisinde öncelikli amaç, tanıya yönelik antiinflamatuvar tedavidir. FMFde kolşisin, vaskülitte anti-IL-1β ajanlar (anakinra), romatoid artritte anti-TNFα ajanların (infliximab, etanercept) etkin olduğu çalışmalar bulunmaktadır (4,5,6). MM ile sekunder AL amiloidoz tedavisinde etkin yöntem antimyelom tedavi ajanlarıdır. Kemoterapi sonrası amiloid birikiminde gerileme olabileceği gösterilmiştir (7). Bortezomib, talidomid, lenalidomid, dexametazon gibi ajanlar ile monoterapi/kombinasyon tedavileri ve uygun hastalarda OKİT önerilmektedir. NCCN, bu hastalar için kategori 1, Dara-CyBorD kombinasyonu önermektedir(8). Özellikle Bortezomib Dexametazon kombinasyonu ile başarılı sonuçlar tanımlanmıştır. Seçilmiş hastalarda OKİT ile uzun süreli sağ kalımın 10 yıl üzerinde olabildiği gösterilmiştir (9).

Bu olguda sekunder amiloidoz alt tipi, kronik inflamatuvar hastalıkla başlangıçlı ve kısa süre sonra dilde görülen plakların görülmesiyle olması beklenen AA tipi amiloidoz aksine, kısa süresince myelom tanısı almasıyla myelom ilişkili amiloidozda olması beklenen AL tipi olarak karşımıza çıkmıştır. Hastamızda myeloma eşlik eden AL tipi sekunder amiloidoz tanıları ile VCD rejimi ile tedaviye başlanmıştır. 1. basamak tedavi sonrası OKİT ve devamında Dara-CyBorD kemoterapisi verilmiştir. Hastada 3. kür tedavi sonrası belirgin yanıt elde edilmiştir. Tedavi süreci halen devam etmektedir. Birliktelik gösteren malign hastalıklarda doğru alt tip tayini, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

**Anahtar kelimeler:** multipl myelom, sekunder amiloidoz dil tutulumu

#### Kaynaklar

1. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM. Clin Epidemiol. 2014;6:369-377.
2. Sekonder amiloidozis derlemesi. Tanı, klinik ve tedavi özellikleri. Türkiye Klinikleri.
3. Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins are prognostic factors in multiple myeloma. Pelliniemi TT, Irlala K, Mattila K. Kan. 1995; 85:765-771.
4. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. Zemer D, Pras M, Soha E. Gafni J N Engl J Med. 1986;314(16):1001-5.
5. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU. Nephrol Dial Transplant 2012;27(5):1898-901.
6. Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. Akgul O, Kilic E, Kilic G. Am J Med Sci 2013;346(2):137-41.
7. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain. van G, van Rijswijk MH, Bijzet J, Hazenberg BP Haematologica. 2009;94:1094-1100.
8. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Volume/Issue: Volume 21: Issue 1 Online Publication Date Jan 2023
9. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. Santhorawala V, Skinner M, Quillen K. Blood. 2007;110:3561-3563



Şekil 2. Okit sonrası dil görünümü



Şekil 1. İlk tanı dil görünümü



Şekil 3. 3kür dara. cybord tedavi sonrası dil görünümü

## ■ Multipl Myelom

P-17

Referans Numarası: 60

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN SEKONDER YÜKSEK RİSKLİ HIPOSELÜLER MİYELODİPLASTİK SENDROM NEDENİYLE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MYELOM OLGUSU**

Merve Nur Akyol Yaşar, Vildan Gürsoy, Ezel Elgün, Vildan Özkocaman, Fahir Özkalemkaş  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Multipl myelom tedavisinde otolog kök hücre nakli, progresyonsuz ve genel sağkalımı artıran temel tedavi yaklaşımlarından biridir. Ancak özellikle alkilleyici ajanlar ve immünomodülatör ilaçların uzun süreli kullanımını sonrası sekonder miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi gelişimi nadir fakat klinik olarak önemli bir komplikasyondur. Sekonder MDS genellikle yüksek riskli seyir gösterir ve küratif tedavi seçeneği çoğunlukla allojenik kök hücre naklidir. Bu yazıda, otolog kök hücre naklinden yaklaşık iki yıl sonra gelişen yüksek riskli hiposelüler MDS tanısı alan ve başarıyla allojenik kök hücre nakli uygulanan bir olgu sunulmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Elli bir yaşında kadın hasta, 2021 yılında lambda hafif zincirli multipl myelom tanısı aldı. Tanı anında kreatinin değeri 2,78 mg/dL olup böbrek yetmezliği mevcuttu. Uluslararası Evreleme Sistemi'ne (ISS) göre evre II olarak değerlendirildi. Bu nedenle ilk basamak tedavi olarak böbrek fonksiyonları açısından uygun bir seçenek olan VCD (bortezomib, siklofosfamid, deksametazon) rejimi başlandı.

Dört kür VCD tedavisi sonrasında hastalıkta progresyon saptanması üzerine tedavi VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) rejimine değiştirildi. Dört kür VRD sonrası çok iyi parsiyel yanıt (VGPR) elde edildi. Yanıt sonrası Mayıs 2022'de melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> hazırlık rejimi ile otolog kök hücre nakli gerçekleştirildi.

Nakil sonrası hasta 05.2022 ile 06.2024 tarihleri arasında yaklaşık 24 ay süreyle lenalidomid idame tedavisi aldı. İzlem sürecinde persistan sitopeniler gelişmesi üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde hiposelüler kemik iliği zemininde %6,8 blast oranı saptandı. Sitogenetik ve moleküler genetik analizlerde patolojik bulgu izlenmedi. Revize Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi (IPSS-R) skoru 5,5 olarak hesaplandı ve yüksek riskli miyelodisplastik sendrom tanısı konuldu. Otolog kök hücre naklinden 2 yıl 3 ay sonra sekonder MDS tanısı kesinleşti.

Hasta nakil konseyinde değerlendirilerek 10/10 HLA uyumlu kız kardeş donörden allojenik kök hücre nakli planlandı. 24.05.2025 tarihinde busulfan-siklofosfamid hazırlık rejimi sonrası allojenik kök hücre nakli gerçekleştirildi. Nakil, üç kasette toplam 6,4 x 10<sup>6</sup>/kg CD34<sup>+</sup> kök hücre infüzyonu ile komplikasyonsuz olarak uygulandı.

Graft-versus-host hastalığı profilaksisi amacıyla takrolimus başlandı. Nötrofil engraftmanı +17. günde, trombosit engraftmanı +14. günde gerçekleşti. Nakil sonrası 30. gün, 90. gün ve 6. ay kimerizm analizlerinde %99 donör kimerizmi saptandı. İzlem sürecinde ciddi akut GVHD bulgusu izlenmedi ve immünsüpresif tedavi kademeli olarak kesildi. Hasta nakil sonrası 8. ayında stabil klinik ve hematolojik yanıt ile izlenmektedir.

**Tartışma:** Otolog kök hücre nakli sonrası gelişen sekonder MDS, özellikle alkilleyici ajanlara maruziyet ve uzun süreli lenalidomid kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda MDS genellikle yüksek riskli seyir göstermekte ve konvansiyonel tedavilere yanıt sınırlı olmaktadır. Allojenik kök hücre nakli, uygun donör varlığında küratif potansiyeli olan tek tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Sunulan olguda erken tanı, hızlı karar süreci ve uygun donör bulunması sayesinde başarılı bir allojenik nakil gerçekleştirilmiş ve erken dönemde iyi bir klinik seyir elde edilmiştir.

**Sonuç:** Otolog kök hücre nakli sonrası gelişen sitopeniler sekonder miyeloid neoplaziler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Uygun hastalarda zamanında planlanan allojenik kök hücre nakli, sekonder yüksek riskli MDS için etkili ve potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl myelom, sekonder miyelodisplastik sendrom, kök hücre nakli

**Kaynaklar**

- McCarthy PL et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med.
- Lindsley RC. Therapy-related myelodysplastic syndrome. Blood.
- Döhner H et al. Diagnosis and management of MDS. Blood.
- Kröger N et al. Allogeneic stem cell transplantation for MDS. Haematologica.

## ■ Myelodisplastik Sendromlar

P-18

Referans Numarası: 61

**KOSTMANN HASTASININ KEMİK İLİĞİ NAKİL SÜRECİ**

Aycan Erkenekli, Pelin Aytan, Esin Oğuz Kozan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

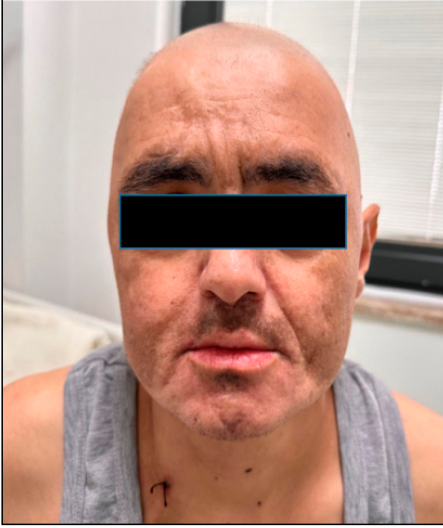
Ekim 1996 doğumlu erkek hasta çocukluk dönemi boyunca sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve zatüre geçirmesi üzerine Çukurova Üniversitesinde yapılan tetkiklerde şiddetli nötropeni tespit edilip Kostmann Sendromu tanısı almıştır. Konjenital nötropeninin bir alt tipi olan Kostmann sendromu, histopatolojik olarak miyeloid serinin farklılaşmasını ve erken evre de olgunlaşmasının durması ile karakterize edilen otozomal resesif bir bozukluktur(1). Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), hem in vitro hem de in vivo olarak miyeloid hücrelerin büyümesini, olgunlaşmasını ve özellikle nötrofil öncü hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırma özelliğine sahip bir hematopoetik büyüme faktörüdür(2). Hastaların %90'ından fazlasının rekombinant insan G-CSF tedavisine yanıt verdiğini ve nötrofil sayılarının yaklaşık 1,0 x 10<sup>9</sup>/L seviyesinde tutulabildiğini gösterilmektedir(1). Bizim hastamızda haftada 3 kez filgrastim kullanan 17 yaşında sürekli ishal ile seyreden dışkılama bozukluğu nedeni ile gastroenteroloji kliniği takiplerinde kolonda yaygın enflamatuvar değişiklikler ve derin ülserler tespit edilmesi üzerine mesalizin tedavisi başlanan göğüs hastalıkları kliniğinde de geçirilen sık akciğer enfeksiyonu nedeni ile çekilen toraks BT'lerinde sağ üst ve alt lob akciğerde hacim azalması, bronşektazik değişiklikler, retikülonodüler dansite artışı, sol akciğerde hacim artışı saptanarak obstrüktif akciğer hastalığı tanısı ile takip ve tedavi edilmekte idi. Çukurova Üniversitesinde HLA taramasında uyumlu donör bulunmayan hasta Mersin Üniversitesi Gastroenteroloji ve Göğüs Hastalıkları kliniğinde takipte iken 2023 yılının başında hematoloji kliniğimize allogeneik nakil açısından konsülte edildi. Wbc 1,66 10<sup>3</sup>/µL neu# 0,25 10<sup>3</sup>/µL ly# 0,42 10<sup>3</sup>/µL mo#0,96 10<sup>3</sup>/µL hb:14,3 g/dL plt:139 10<sup>3</sup>/µL crp:262 mg/L olan hastamıza akrabadışı donör taramasında da tam uyumlu değil 9/10- 8/10 uyumsuz donörler olması üzerine bu tür nakillerin komplikasyonları çok ağır olabileceğinden nakil sonrası komplikasyonları özellikle akut ve kronik GVHD'yi azaltmak için cerrahi konseyde operasyon açısından tartışılan sol kolon proksimalinde lümeni belirgin daraltan ülser lezyon ve hasarlı barsak mukozasının subtotal kolektomi şeklinde çıkarılması planlandı. Postop dönemde hastanın kolostomisi bir süre sonra kapatıldı. Kostmann sendromu tanısı alan çocuklarda genç erişkin dönemde MDS gelişme riski yüksektir. Bizim hastamızda da 25 Nisan 2023'te yapılan kemik iliği biyopsisi miyelodisplastik sendrom ile uyumlu gelmiştir. G-CSF, nötropeniyi düzelter, hastanın yaşam süresini uzatmasına rağmen miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemiye dönüşen hastalarda, hematopoetik kök hücre nakli tek tedavi şansısıdır(3). 24 Mart 2024'teki subtotal kolektomi sonrası sosyal ilişkileri çok zayıf olan kardeşi ile arasını düzeltmesi üzerine HLA taraması yapıp 10/10 uyumlu çıkan kardeşinden 17 Ocak 2025 tarihinde myeloablatif allogeneik periferik kök hücre nakli yapılan hasta +11. Günde nötrofil +14. Günde trombosit engraftmanı olmuş, engraftman sonrası kronik öksürük ve diarezi tama yakın gerileyen hayatı boyunca 100'ün üzerinde seyreden CRP tama yakın gerileyen hasta erken engraftman döneminde "bu yaşına kadar ilk defa kendimi cennette gibi hissediyorum" dedi. Kemik iliği nakil ekibi olarak yaptığımız için manevi hazzını o an yaşadık. 1. Ay, 100. Gün, 1. Yıl kimerizm %100 ve o dönemde yapılan kemik iliği biyopsisi de yaşına göre selüler ve MDS ile uyumlu bulgular kaybolmuştu. Göğüs hastalıklarının kontrollerinde obstrüktif akciğer hastalık bulgularının ve gastroenteroloji takiplerinde semptomların tama yakın belirgin gerilediği belirtildi. Hastamızın kemik iliği transplantasyonunun +375. Gününde Wbc 7,6 10<sup>3</sup>/µL neu# 5,27 10<sup>3</sup>/µL ly# 1,42 10<sup>3</sup>/µL mo#0,66 10<sup>3</sup>/µL hb:14,9 g/dL plt:180 10<sup>3</sup>/µL crp:6 mg/L olarak takip edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** kostmann sendromu,nötropeni,Kemik iliği nakli,kolostomi

**Kaynaklar**

- Welte K, Zeidler C, Dale DC. "Kostmann sendromu ve şiddetli doğumsal nötropeni". Semin Hematol. Temmuz 2006;43(3):189-95.
- Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E, Mertelsmann R, vd. İnsan pluripotent hematopoietik koloni uyarıcı faktörünün saflaştırılması ve biyokimyasal karakterizasyonu. Proceedings of the National Academy of Sciences. 01 Mart 1985;82(5):1526-30.
- Freedman MH, Alter BP. Doğuştan nötropenilerde miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi riski. Semin Hematol. Nisan 2002;39(2):128-33.

kit öncesi



kit sonrası



3. Dispenzleri A, et al. Peripheral blood stem cell transplant complications in multiple myeloma. *Blood*. 2001;98:1218-1224.
4. Maiolino A, et al. Engraftment syndrome following autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:913-918.
5. Cornell RF, et al. Incidence and predictors of ES in myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:135-141.
6. Jimenez-Zepeda VH, et al. High-dose melphalan and inflammatory complications. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:124-130.
7. Lee CK, et al. Neutrophil recovery and inflammatory complications after autologous transplant. *Transplantation*. 2008;85:1449-1454.
8. Capizzi SA, et al. Noncardiogenic pulmonary edema during engraftment. *Chest*. 2001;119:146-153.
9. Dignan FL, et al. Procalcitonin and inflammatory markers in HSCT complications. *Br J Haematol*. 2009;147:503-511.
10. Palomo M, et al. Endothelial dysfunction after high-dose chemotherapy. *Haematologica*. 2016;101:143-152.
11. Gorak EJ, et al. Steroid-responsive engraftment syndrome. *Blood*. 2005;105:361-366.
12. Sheth V, et al. Acute respiratory distress syndrome after autologous transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:1195-1202.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-20

Referans Numarası: 70

**MİTOKONDRIYAL NÖROGASTROİNTESTİNAL ENSEFALOMİYOPATİ (MNGIE) HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLI: İKİ OLGUNUN KLİNİK SEYRİ, METABOLİK YANITI VE NÖROGÖRÜNTÜLEME BULGULARI**

Özlem Candan<sup>1</sup>, Başak Büyükkürkçü<sup>2</sup>, Sami Kartı<sup>2</sup>, Ant Uzay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sbü İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi

**Giriş:** Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGIE), timidin fosforilaz (TP) enzim eksikliği sonucu timidin ve deoksirüdin birikimi ile karakterize nadir, progresif seyirli otozomal resesif bir mitokondriyal hastalıktır. Mitokondriyal DNA instabilitesi sonucu gelişen çoklu organ tutulumu özellikle gastrointestinal dismotilite, kilo kaybı, periferik nöropati, oftalmopleji ve diffüz lökoensefalopati ile kendini gösterir. Hastalık tedavi edilmediğinde erken mortalite ile sonuçlanmaktadır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT), hematopoietik hücrelerden sürekli TP üretimi sağlayarak metabolik düzleme sağlayabilen potansiyel küratif bir yaklaşımdır. Ancak klinik sonuçlar heterojen olup hasta seçimi ve nakil zamanlaması kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada allo-HSCT uygulanan iki MNGIE olgusunun klinik ve metabolik seyri sunulmuştur.

**Olgu Sunumları:** Olgu 1: TYMP gen analizi ile tanısı doğrulanan 20 yaşındaki erkek hastaya, tanıdan bir yıl sonra tam uyumlu kardeş donörden allo-HSCT uygulandı. Nakil öncesinde bilateral pitoz, distal sensörimotor nöropati ve yaygın lökoensefalopati mevcuttu. Nakil sonrası erken dönemde düşük donör kimerizmi (%9) saptandı ve 11. ayda geç greft yetmezliği gelişti. Buna rağmen TP aktivitesi saptanabilir hale geldi ve plazma nükleozid düzeyleri normalize oldu. Gastrointestinal semptomlarda progresyon devam etti ve kilo artışı sınırlı kaldı (maksimum 32,5 kg). Kraniyal MR'da tipik yaygın tutulum izlenmedi, minimal nonspesifik değişiklikler görüldü. Hasta nakil sonrası uzun dönemde hayatta olup dış merkezde izlenmektedir.

**Olgu 2:** TYMP gen analizi ile doğrulanan 18 yaşındaki erkek hastaya tanıdan 1,5 yıl sonra tam uyumlu kardeş donörden allo-HSCT uygulandı. Nakil öncesinde ağır gastrointestinal motilite bozukluğu, yüksek nazogastrik drenaj ihtiyacı ve ECOG 3 performans durumu mevcuttu. Nörolojik olarak sensörimotor nöropati ve yaygın lökoensefalopati saptandı. Nakil sonrası tam donör kimerizmi (%99) elde edildi ve metabolik parametreler normalize oldu. Klinik olarak kısmi stabilizasyon ve kilo artışı sağlandı (maksimum 39,4 kg). Ancak izlemde greft yetmezliği gelişmesi nedeniyle donör lenfosit infüzyonu ve CD34<sup>+</sup> hücre boost uygulandı. Nakil sonrası 21. ayda gelişen COVID-19 ilişkili pnömoni nedeniyle hasta kaybedildi.

**Tartışma ve Sonuç:** Her iki olguda da metabolik parametrelerde belirgin düzleme sağlanmasına rağmen klinik sonuçların farklı seyretmesi dikkat çekicidir. Özellikle Olgu 1'de düşük kimerizm ve greft yetmezliğine

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-19

Referans Numarası: 64

**OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLI SONRASI GELİŞEN FULMİNAN ENGRAFMAN SENDROMU: IGG KAPPA MULTİPL MİYELOM OLGU SUNUMU**

Kübra Yazar, Ebru Kavak Yavuz, Abdullah Karakuş, Vehbi Demircan, Orhan Ayyıldız

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Engraftman sendromu (ES), olog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) sonrası nötrofil toparlanma döneminde ortaya çıkan, non-enfeksiyöz inflamatuvar bir klinik tablodur. Ateş, döküntü, pulmoner infiltrasyonlar, hipoksemi, ödem ve organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Klinik olarak sıklıkla enfeksiyon ile karışmakta ve gecikmiş tanı mortaliteye yol açabilmektedir.

Bu yazıda, IGG kappa multipl miyelom tanılı, melphalan sonrası olog nakil uygulanan ve erken dönemde akut solunum yetmezliği ile kaybedilen, klinik ve radyolojik bulguları engraftman sendromu ile uyumlu olan 61 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır. Ayırıcı tanıda fungal pnömoni düşünülmüş olmakla birlikte düşük prokalsitonin düzeyi, kültür negatifliği ve hızlı klinik kötüleşme inflamatuvar sitokin salınımına bağlı bir tabloyu desteklemiştir. Bu olgu, engraftman sendromunun fulminan seyir gösterebileceğini ve erken steroid tedavisinin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** olog nakil, engraftman, multiple miyelom

**Kaynaklar**

1. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:893-8
2. Carreras E, et al. Engraftment syndrome after auto-SCT: analysis of diagnostic criteria and pathophysiology. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1417-1425.

rağmen metabolik düzelme sağlanması, minimal donör hematopoezisinin 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

■ **Pediyatrik 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 pediyatrik 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'i 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, Risitano 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	konvülsiyon, 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)M	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 Hasanzade<sup>1</sup>, Tuğba Usta Sarı<sup>1</sup>, Fehmi 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 (Blina) ile donör lenfosit infüzyonunun (DLI), graft-versus-lösemi etkisini güçlendirerek MRD eradikasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda, AHKHN sonrası MRD pozitifliği gelişen ve Blina 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 Blina+DLI protokolü başlandı (takrolimus ile ilk DLI arası 6 hafta olarak planlandı). 2.Blina+1.DLI (5x10<sup>5</sup>/kg) sonrasında kemik iliği flow MRD:1x10<sup>-4</sup> (1.308.029 hücrede) saptandı. +153.günde 3.Blina+2.DLI (10x10<sup>5</sup>/kg) uygulandı. 3.Blina+2.DLI sonrasında karaciğer ve dalak non-palpabl saptandı. karaciğer transaminazları 10 kat yüksek olması üzerine Blina+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:** Blina 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

**RASBURIKAZ İLİŞKİLİ OKSİDATİF HEMOLİZ: T-ALL OLGUSUNDA GEÇ TANI ALAN G6PD EKSİKLİĞİ**

Naciye Şirvan<sup>1</sup>, Derya Kılınç 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 olabilmekte 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 pleural 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. Yayımda 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 sınırda 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

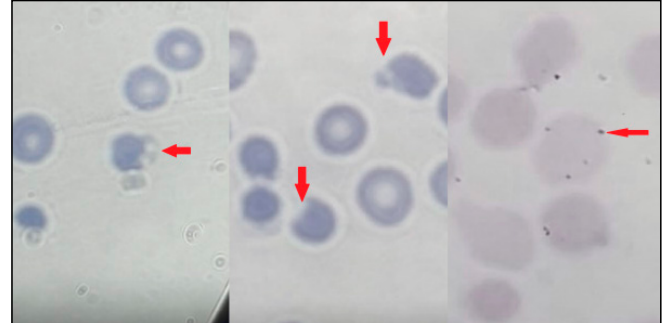
**Kaynaklar**

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 Makrofaj

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 Münci Yağcı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Hemofagositik lenfositosis (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, sekonder HLH, AHKHN sonrasında gelişen sepsis, graft-versus-host hastalığı (GvHH) ve transplant ilişkili trombotik mikroanjyopati (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 immüoglobulin, deksametazon ve ruksolitinib 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

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

HLH-94 temelli tedavi sonrası remisyona 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) düşünülerek immünespresif 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 ruksolitinib 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 immünojenik 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 septik şok ile klinik benzerlik göstermiş; klinik ve laboratuvar verilerin birlikte değerlendirilmesi ayırıcı tanıda belirleyici olmuştur.

Her iki olguda da ruksolitinib'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.

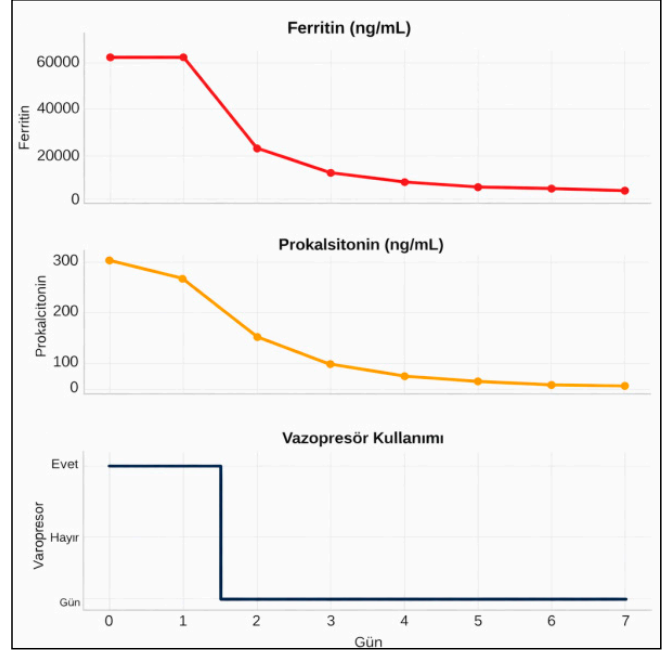
Bu iki olgu, primer/sekonder HLH ve AHKHN arasındaki ikircikli immünojenik bağlantıda; sebep-sonuç ilişkisini belirleyen multifaktöriyel zeminin ve immün dengeyi yönetme becerisinin prognozu belirlediğini göstermektedir.

**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
İmmünespresyon	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
<b>Toplam HScore</b>		<b>228</b> (Olasılık: ~%99)		<b>208</b> (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 malignitelerdir. 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 deneyimimiz 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 izlemede 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, Lindenbergl 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.

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

**RUKSOLİTİNİB 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 Eşkazan<sup>2</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup>*İstanbul 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, Ruksolitinib ise JAK1/2 sinyal yolağını inhibe ederek proinflatuar sitokin salgılanmasını baskılar, standart ikinci basamak tedavi haline gelmiştir. Ruksolitinib refrakter olan vakalarda alternatif veya kombine tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir.

**Yöntem:** 2020-2026 yılları arasında, tek merkezde, ağır aGvHH nedeniyle takip edilmiş, ruksolitinib 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 tedavisini almıştı. Hastaların üçü hayatta olup; hayatını kaybedenlerin %66,8'si (n=4) enfeksiyon, %16,6'sı (n=1) sekonder graft yetmezliğine bağlı hastalık nüksü, %16,6'sı (n=1) GvHH nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Çalışmadaki hastaların tamamına ruksolitinib 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. Eksituzumab tedavisi hastalarda (n=6) ruksolitinib 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, nüks ve ölüm tarihleri swimmer-plot analizinde özetlenmiştir. (Tablo-2)

Hastalarda nakli 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 ruksolitinib kullanması nedeniyle ortalamaya dahil edilmedi. Dokuz hastadan 6'sı enfeksiyon, sekonder graft yetmezliğine bağlı hastalık nüksü ve aGvHH nedeniyle hayatını kaybetmiş olup şu an hali hazırda merkezimizde takip ettiğimiz ve çalışmaya dahil edilen 1 hastamızın da prognozu kötü seyretmektedir.

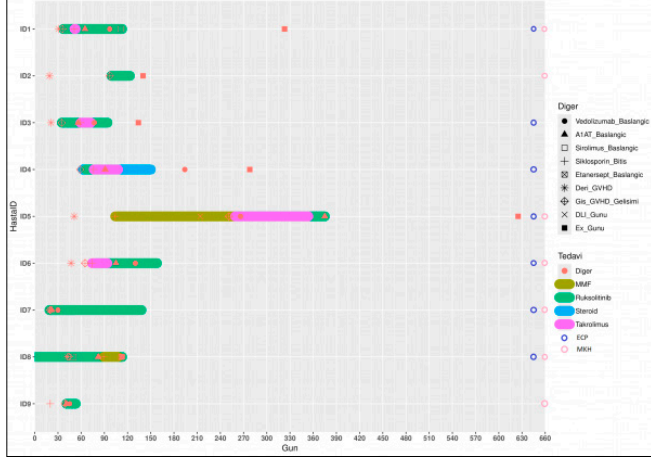
**Tartışma:** Akut gastrointestinal graft-versus-host hastalığı (GİS aGvHH), özellikle steroid ve ardından ruksolitinib direnci gelişen olgularda transplant sonrası en kötü prognozlu komplikasyonlardan biridir. İrani ve ark. GİS aGvHH'nin nakil sonrası medyan 23. günde geliştiğini bildirmiştir; klinikte steroid dirençli kabul edilip ruksolitinib başlanması ise çoğu hastada yaklaşık 53. güne kadar gecikebilmektedir. Ruksolitinib 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 ruksolitinib-refrakter hastalarda medyan sağkalım çoğu seride yalnızca 1-4 ay olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda mortalite sıklıkla enfeksiyonlar, sekonder graft yetmezliği, GvHH progresyonu ve altta yatan hastalığın nüksüne 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 iyileştirebilir.

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

**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
	Toplam	9	%100
Nakil Tipi	Haplo	2	%22,2
	MRD	4	%44,5
	MUD	1	%11,1
	MMUD	2	%22,2
Toplam	9	%100	
Nakil Hazırlık Rejimi	BU-CY	1	%11,1
	FLU-BU	7	%77,8
	FLU-MEL	1	%11,1
	Toplam	9	%100
RIC/MAC	RIC	8	%88,9
	MAC	1	%11,1
	Toplam	9	%100
Akut GIS GVHD Evre	Grade III	6	%66,7
	Grade IV	3	%33,3
	Toplam	9	%100
Cinsiyet	Erkek	5	%55,6
	Kadın	4	%44,4
	Toplam	9	%100
GvHD Tedavileri	Steroid	9	%100
	Ruksolitinib	9	%100
	Siklosporin	9	%100
	MMF	2	%22,2
	Takrolimus	5	%55,6
	AIAT	8	%88,9
	Vedolizumab	7	%77,8
	ECP	7	%77,8
	MKH	7	%77,8
	Etanersept	1	%11,1
Sirulimus	2	%22,2	
Ölüm Sebebi	Enfeksiyon	4	%44,4
	Hastalık Nüksü	1	%11,1
	GvHD	1	%11,1
	Toplam	6	%66,7

(DBBHL: Diffüz Büyük B Hücresel 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+Siklofosfamid, FLU-BU: Fludarabine+Busulfan, FLU-MEL: Fludarabine+Melalan, RIC: Reduced Intensity Conditioning, MAC: Myeloablative Conditioning, MMF: Mifostolisat Mofetil, AIAT: Alfa-1 Antitripsin, ECP: Etanersept, Takrolimus, MKH: Mometazon Kök Hücre, GVHD: Graft-versus Host Hastalığı)

**Ruksolitinib Refrakter Akut GIS GvHD Tedavi Sonuçları**

Tedavi	FMT	ECP	Vedolizumab	Alfa-1 antitripsin	Tocilizumab	Basiliximab	MSC
ORR	%60-70	%40-60	%30-50	~%60	%40-60	%40-50	%40-60
CR	%30-55	%20-30	%15-20	%30-35	%20-30	~%20	%25-30
Medyan OS	10-18 ay	6-12 ay	7-10 ay	9-12 ay	N/A	N/A	7-10 ay

**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:** Allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası nörolojik komplikasyonlarda morbidite/mortalite yüksektir; ilaç toksisitesi, fırsatçı enfeksiyonlar, metabolik ensefalopati, nöks, serebrovasküler olaylar ve immün aracı süreçler ayırıcı tanıdır. 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 remisyonunda 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 (GVHD) koruması; metotreksat 10 mg/m<sup>2</sup> (+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 GVHD düşünüldü, metilprednizolon (MP) 1 mg/kg başlandı. +29. günde konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve anterograd amnezi gelişti. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri negatifti; sitoloji/akış sitometride nöks yoktu. Polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) HHV-6 pozitif, kantitatif ölçüm yapılamadı (Şekil 1). Kranyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) bilateral hipokampus ve amigdalada difüzyon kısıtlanması ve FLAIR sinyali artışı izlendi (Şekil 2). Kan sonuçları ekte (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 düzelmeye 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 GVHD 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/m<sup>2</sup> ve FLT3-ITD pozitifliği nedeniyle 40 mg gilteritinib verildi. Nakil +99, indüksiyon +32'de nötrojenik enterokolit gelişti; CMV reaktivasyonu üzerine valgansiklovir başlandı. Kan kültürlerinde karbapenemaz(+) Klebsiella spp. üredi. Toksik megakolona 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 herpesvirüstür; 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, iritabilite/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 GVHH 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**

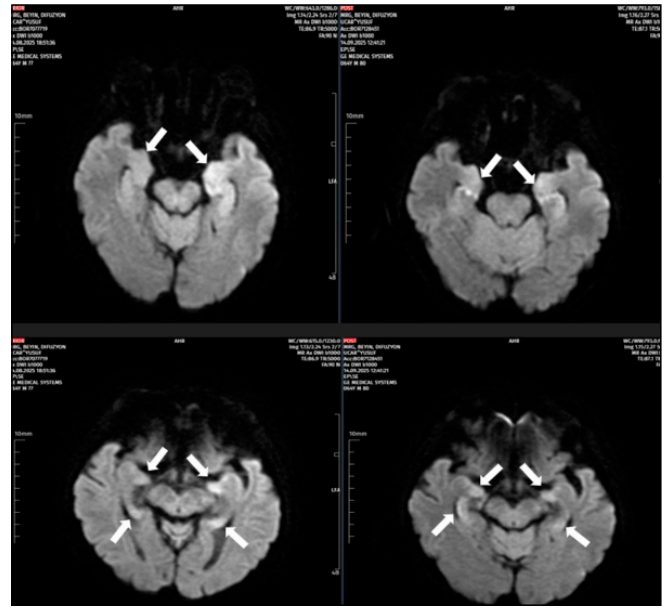
1. Yamane A, Mori T, Suzuki S, Mihara A, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Shimizu T, Ikeda Y, Okamoto S. Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. Biol Blood Marrow 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.

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



Şekil 2. MRG.

■ 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. Hemoglobin 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 ekstremitte güçsüzlüğü gelişti. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde sol orbital apeks, bilateral III, V, VII, VIII ve IX. kranial 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 görüntülemesinde 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 kısıtlanabildiği 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 ekstramedüller 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 değerlendirmesi geciktirilmemelidir. Uygun hastalarda zamanında başlanan kombine sistemik-intratekal tedavi anlamlı klinik iyileşme sağlayabilir.

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

**Kaynaklar**

1. 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.
2. Tatarian J, Byrd K, Male HJ, Lin TL. Erişkin akut miyeloid lösemi hastalarında merkezi sinir sistemi tutulumu. *Leuk Res.* 2022; 118:106882.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 görüntülemesinde (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 dönemde 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.

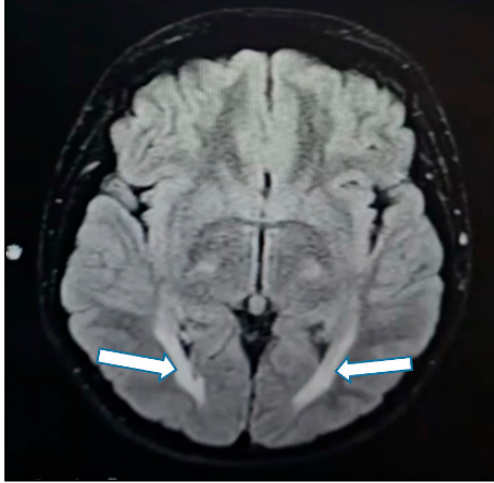
Ortalama üç yıllık takipte, asemptomatik yenidoğan olarak nakil edilen 11 çocuk hayatta kaldı ve MRG'de merkezi miyelinizasyon normal izlendi [1]. Geç başlangıçlı Krabbe hastalığında ise semptom başladıktan sonra bile AKHN'den fayda sağlanabileceğine dair sınırlı kanıt vardır [2]. Prospektif bir çalışmada, 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 hastalarınkine 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 sağkalımın 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: Allogreft 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 nörolojik 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				
Sonuç:				
Birincil Bulgular: Hastanın klinik bulguları ve kalıtım modeli ile uyumlu Patojenik/Muhtemel Patojenik sınıfta bulunan herhangi bir varyant saptanmamıştır.				
Tesadüfi Bulgular:				
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 13	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, ağırlı 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 pnömosepsis 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 azaltabilse 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)

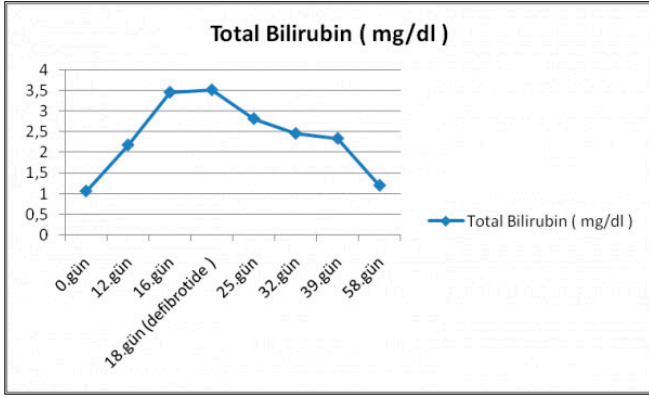
Bizim olgumuzda VOD gelişimi ile birlikte LSM'de artış olduğu görülmüştür. Bilirubin düzeylerinde tedavi sonrası gerileme izlenmesine rağmen LSM'nin +39. günde pik yaptığı görüldü. Bu durum, LSM artışının konjesyona bağlı post-sinüzoidal hipertansiyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir. LSM'deki gerileme,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

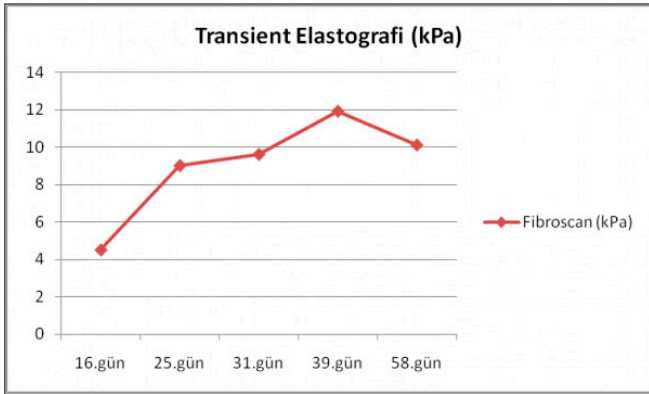
**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli, Veno-oklüzif hastalık, Transient elastografi,

**Kaynaklar**

1. Vythoulkas D, Tsirogitis 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 yapılanması, hücre polaritesi, lamellipodial birleşme, membran kıvrılınması, 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, egzematöz 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 DİSKRAZİNİN 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 seyri immun 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 immun nöropatik hastalıkların tedavisinde olog KHN başarı ile uygulanabilir. Plazma hücre diskrazili hastalıkların seyri immun 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 immun 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 NAKLI 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 (OİHA) 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 OİHA 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 anizisitoz, 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.

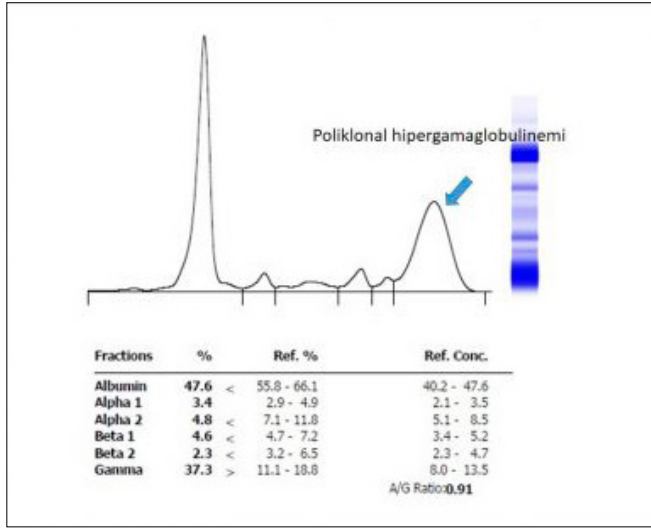
IPSS-R (skor: 5) ve IPSS-M (skor: 0,82) skorlarına göre yüksek riskli MDS ve buna eşlik eden OİHA olarak değerlendirilen hastaya 5-Azasitidin ile birlikte 5 mg/gün Prednizolon başlandı, 3 kurs tedavi ile hemoglobin düzeyi stabil kalmakla beraber LDH seviyesinde düzelme izlenmedi (Resim 3). NGS bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde MDS ile ilişkili, tedaviye dirençli OİHA' 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.

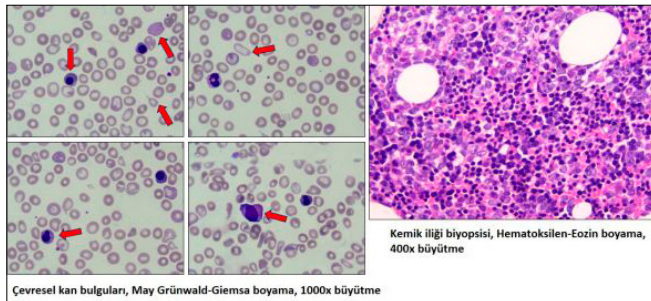
**Anahtar kelimeler:** MDS, otoimmün hemolitik anemi, STAG2, Azasitidin, Venetoklaks

**Kaynaklar**

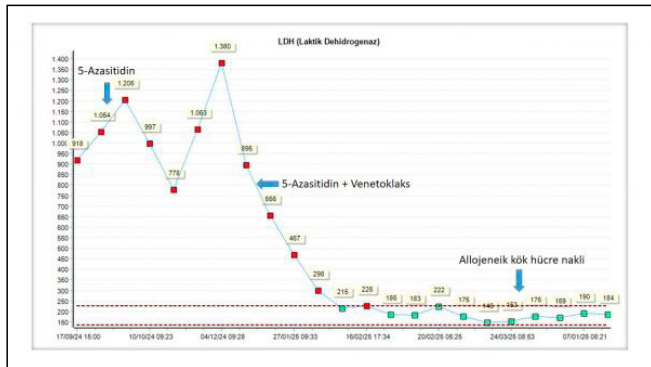
- Hochman, Michael J., and Amy E. DeZern. "Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin?" The Lancet Haematology 9.7 (2022): e523-e534.
- Katamesh, Bahga, et al. "Autoimmune manifestations in STAG2-mutated myeloid neoplasms." Annals of Hematology 101.12 (2022): 2785-2787.
- 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, poikilositoz, polikromazi, displastik nükleuslu ortokromatofilik eritroblastlar, gözyaşı ve kalem hücreleri, hedef hücreler ve miyeloid blast görülüyor. 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 ( $\times 10^3/mm^3$ )	6,3	4-10
Trombosit ( $\times 10^3/mm^3$ )	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 ( $\mu g/dl$ )	113	33-193
TDBK ( $\mu g/dl$ )	286	120-530
Ferritin ( $\mu g/L$ )	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 diseritropoetik 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 yanıtızlık 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., & Fişgın, 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 virüs 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 yarım lanmasındaki güçlükler nedeni ile zorlayıcıdır. Allogenik hematopoetik 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. Allogeneic 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 Salihoglu<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 ruxsolitinib, immün disregülasyonu hedefleyen mekanizması ile son yıllarda önemli bir tedavi alternatifine haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde steroid refrakter akut GVHD nedeniyle ruxsolitinib 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 ruxsolitinib 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 + ruxsolitinib) kombinasyonu kullanıldı. Dört hastada üç veya üçten fazla ilaç kombine edildi. Ruxsolitinib ve metilprednizolon kombinasyonuna en sık eklenen anti-GVHD tedavi ekstrakorporal fotoferez (ECP) olup 4 hastada (%40) uygulanmıştı. Bunu mikofenolat mofetil (n=3) ve siklosporin (n=2) izlemiştir. Ayrıca α1-antitripsin (n=1), vedolizumab (n=1) ve etanercept (n=1) tedavie 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 üç enfeksiyon komplikasyonlarına, biri ise GVHD progresyonu sonucu gelişen organ yetersizliğine bağlı idi.

**Tartışma:** Çalışmamızda steroid-refrakter akut GVHD nedeniyle ruxsolitinib 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. Ruxsolitinib 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, Ruxsolitinib, 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 Ruxsolitinib Verisi**

Hasta	Yaş	Tam	Nakil Tarihi	Nakil Tipi	GVHD Tutulumu	Tedavi Grubu	Ruxsolitinib 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, Pediatrik 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-γ) 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 immunsupresif 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 Malatya

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

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

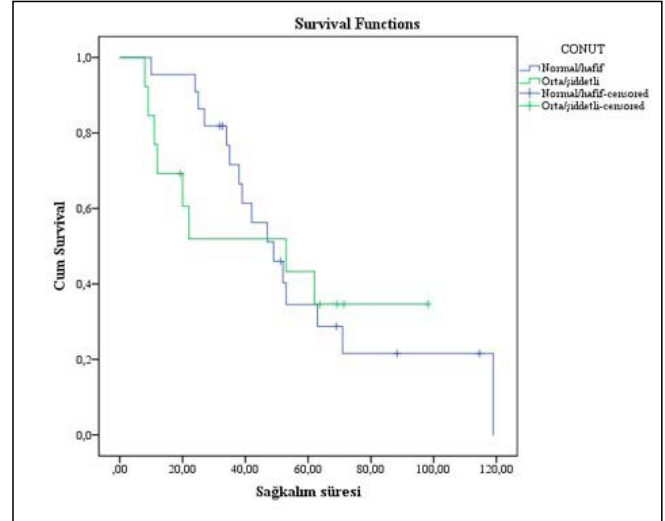
**Gereç ve Yöntem:** 2010-2023 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD ve Kemik iliği Nakli Ünitesinde olog nakil yapılan 65 yaş üstü multiple myelom hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi.

**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. Sağkalm analizinde genel sağkalm oranı %34,2, ortalama sağkalm süresi 68,7 ay olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalm oranı %15,8, ortalama takip süresi ise 38,6 ay olarak bulundu. CONUT skorunun genel ve progresyonsuz sağkalm üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Şekil 1,2)

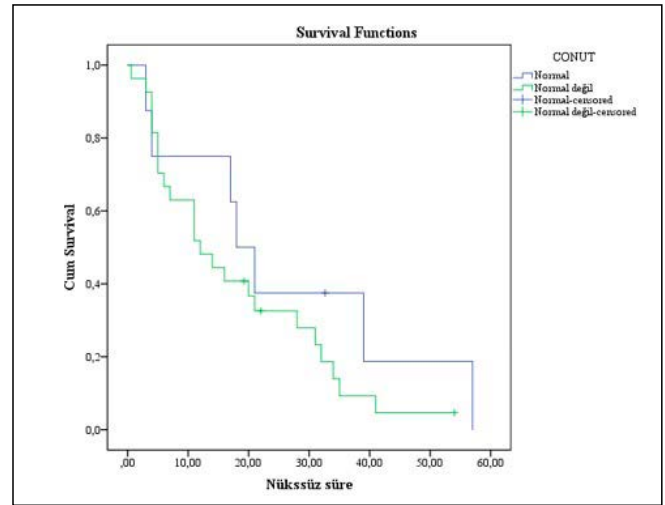
**Tartışma:** Çalışmamızdaki hastaların takibinde; %60,5'inde enfeksiyon geliştiği saptanmıştır. Literatürde, CONUT skoru yüksek olan hastalarda enfeksiyon insidansının daha yüksek olduğu ve bunun beslenme bozukluğu ve immün yetmezlikle ilişkili olduğu, multiple myelom hastalarında mortaliteyi artıran 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 sağkalm ve progresyonsuz sağkalm 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 sağkalm grafiği



Şekil 2. CONUT skoruna göre Progresyonsuz sağkalm

■ 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 Salihoglu<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, ruksolitininib, belumosuil ve ibrutininib öncesi dönemde standart ikinci basamak tedavi seçeneklerinin

sınırlı olması nedeniyle imatinib sık kullanılan ajanlardan biri olmuştur. İmatinibin PDGF ve TGF-β yollarını inhibe ederek fibroblast aktivitesini baskılaması, özellikle fibrotik fenotipli kronik GVHH'de klinik etkinliğini açıklayan temel mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada kronik GVHH hastalarında tek merkez deneyimi olarak imatinib tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Metod:** 2002–2024 yılları arasında steroid-refrakter kronik GVHH tanısı alan ve imatinib tedavisi verilen toplam 13 hastanın verileri elektronik kayıtlar ve yazılı dosya sistemleri incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtı NIH 2014 yanıt kriterlerine göre değerlendirildi. Organ tutulumu dört puanlık ölçek (0–3) ile skorlandı. Tam yanıt (CR), kGVHH bulgularının tamamen kaybolması; kısmi yanıt (PR), en az bir organda klinik skorun en az bir puan azalması olarak tanımlandı. Tedavi süresi analizinde, tedavisi devam eden hastalar için 15 Şubat 2026 tarihi son takip tarihi olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşı 46 yıl idi. En sık tanı AML (%23,1) olup bunu DBBHL (%15,4) ve MDS (%15,4) izlemekteydi. Organ tutulumu incelendiğinde deri tutulumu %69,2, akciğer %46,2, oral %30,8, göz %30,8, gastrointestinal sistem %23,1, karaciğer %15,4 ve kas-iskelet sistemi tutulumu %7,7 oranında saptandı. Ayrıca bir hastada (%7,7) böbrek tutulumu mevcuttu. Ortanca imatinib kullanım süresi 863 gün (~28,4 ay) olarak bulundu. Hastaların %38,5'inde (5/13) imatinib tedavisi devam etmekte iken %61,5'inde (8/13) tedavi sonlandırılmıştı. Tüm hastalarda imatinib tedavisine eş zamanlı olarak kortikosteroid tedavisi uygulanmıştı (13/13, %100). İmatinibe en sık eşlik eden immünsüpresif ajanlar siklosporin A ve mikofenolat mofetil idi. Genel yanıt oranı (CR+PR) %46,2 (6/13) olarak saptanırken yanıtızlık oranı %53,8 (7/13) idi. Organ tutulumuna göre değerlendirildiğinde akciğer tutulumu olmayan hastalarda yanıt oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi (%57,1 vs %33,3).

**Tartışma:** Çalışmamızda elde edilen %46,2'lik genel yanıt oranı, literatürde imatinib tedavisi ile bildirilen %40–79 arasındaki yanıt oranlarıyla uyumludur. Organ bazlı analizlerde literatürde en yüksek yanıtın genellikle deri ve gastrointestinal sistem tutulumlarında görüldüğü, pulmoner tutulumda ise yanıtın daha sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da akciğer tutulumu olan hastalarda yanıt oranının daha düşük olması bu bulgularla uyumludur. Bronşiolitis obliterans gibi pulmoner kGVHH formlarında fibrotik sürecin ilerlemesi sonrası geri dönüşün sınırlı olması bu durumun olası açıklaması olarak değerlendirilebilir. Buna karşılık deri ve mukozal tutulumlarda imatinibin antifibrotik etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızın başlıca sınırlılıkları hasta sayısının düşük olması ve retrospektif tasarımıdır. Bununla birlikte uzun takip süresi ve gerçek yaşam verileri imatinibin seçilmiş steroid-refrakter kronik GVHH hastalarında anlamlı ve sürdürülebilir yanıtlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

**Sonuç:** Steroid-refrakter kronik GVHH hastalarında imatinib tedavisi anlamlı yanıt oranları sağlayabilmektedir. Bununla birlikte akciğer tutulumu olan hastalarda tedavi yanıtı daha sınırlı görünmektedir. İmatinib, çoklu immünsüpresif tedavi alan dirençli kronik GVHH hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik graft-versus-host hastalığı, İmatinib, Allojenik kök hücre nakli

**Kaynaklar**

- Nishida T, et al. Imatinib for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a real-world analysis. *Clinical Transplantation*. 2021;35(10):e14255.
- Arai S, et al. Chronic graft-versus-host disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment strategies. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:9310209.
- Olivieri A, et al. Long-term outcome and prospective validation of imatinib for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2013;122(25):4111–4118.

**Kronik GVHH-imatinib**

**Tablo 1. Çalışma Popülasyonunun Başlangıç Özellikleri (n = 13)**

Hasta özellikleri	Değer
<b>Yaş (yıl), ortanca</b>	46
<b>Tanı, n (%)</b>	
AML	3 (%23,1)
DBBHL	2 (%15,4)
MDS	2 (%15,4)
B-ALL	2 (%15,4)
T-ALL	2 (%15,4)
HL	1 (%7,7)
KML-ALL	1 (%7,7)
<b>Nakil tipi, n (%)</b>	
MSD	9 (%69,2)
MUD	2 (%15,4)
MMUD	1 (%7,7)
Haploidentik	1 (%7,7)
<b>kGVHH organ tutulumu, n (%)</b>	
Deri	9 (%69,2)
Akciğer	6 (%46,2)
Oral	4 (%30,8)
Göz	4 (%30,8)
Gastrointestinal sistem	3 (%23,1)
Karaciğer	2 (%15,4)
Kas-iskelet	1 (%7,7)
Böbrek	1 (%7,7)
<b>İmatinib tedavisi</b>	
Ortanca imatinib kullanım süresi	863 gün (~28 ay)
İmatinib tedavisine devam eden hastalar	5 (%38,5)
İmatinib tedavisi kesilen hastalar	8 (%61,5)
<b>Tedavi yanıtı</b>	
Tam yanıt (CR)	3 (%23,1)
Parsiyel yanıt (PR)	3 (%23,1)
Genel yanıt oranı (CR+PR)	6 (%46,2)
Yanıtız / progresyon	7 (%53,8)

**Kronik GVHH-imatinib**

Hasta	Tanı	Cinsiyet	Yaş	Nakil Tipi	Nakil Tarihi	GVHH Profili	DLI	Nöke	Akut GVHH	kGVHH Başlangıcı	kGVHH Organ Tutulumu	Siddet	İmatinible Statüde Kullanılan Tedaviler	İmatinib Öncesi Tedavi Başarımları
1	HL	Erkek	40	MSD	11.01.2014	CSA, MTX	Evet	Evet	Evet	03.2017	Deri, GIS, AC, KC	Siddetli	İmatinib	4
2	B-ALL	Kadın	36	MSD	26.10.2015	CSA, MTX	Evet	Evet	Hayır	18.01.2018 (015 gün)	Deri, Akciğer, Göz, Kas-iskelet	Siddetli	İmatinib	2
3	KML-ALL	Kadın	55	MSD	04.05.2002	N/A	Evet	Evet	Evet	01.06.2002 (187 gün)	Deri, Oral	Orta	İmatinib, ECP, CSA	3
4	DBBHL	Erkek	51	MMUD	30.09.2019	ATG, MTX, CsA	Evet	Evet	Evet	29.11.2019	Deri, GIS	Siddetli	İmatinib	3
5	MDS	Erkek	52	MSD	08.11.2018	CSA, CYP, MTX	Hayır	Hayır	Hayır	29.05.2019 (202 gün)	Deri, GIS, Oral, Akciğer, Karaciğer	Orta	İmatinib, MMF	2
6	DBBHL	Erkek	64	MSD	21.12.2008	CSA, MTX	Hayır	Hayır	Hayır	06.2021 (159 gün)	Deri, Oral, Akciğer	Orta	İmatinib, Rituksimab, MMF	2
7	T-ALL	Erkek	33	MSD	03.05.2011	CSA, CYP, MTX	Hayır	Hayır	Hayır	08.2011 (04 gün)	Deri, GIS, Akciğer	Siddetli	İmatinib, Rituksimab	1
8	T-ALL	Erkek	36	Haplo	08.09.2020	CsA, CYP, MMF	Hayır	Hayır	Hayır	02.12.2021 (450 gün)	Deri, Akciğer	Orta	İmatinib	2
9	AML	Erkek	33	MSD	25.09.2017	CSA, MTX	Evet	Evet	Hayır	20.03.2018 (014 gün)	Deri, Göz	Orta	İmatinib, ECP	2
10	AML	Kadın	46	MSD	30.01.2019	CSA, MTX	Evet	Hayır	Hayır	04.2020	Göz, Oral	Orta	İmatinib, CSA	1
11	AML	Erkek	24	MUD	12.01.2023	MTX, CsA, ATG	Hayır	Hayır	Hayır	13.03.2024 (180 gün)	Deri, GIS, Oral, Göz	Orta	İmatinib, CsA, MMF	2
12	MDS	Kadın	59	MUD	01.09.2018	N/A	Hayır	Hayır	Evet	12.11.2019 (102 gün)	Akciğer, Göz, Karaciğer	Siddetli	İmatinib, ECP, Rituksimab, MMF	3
13	B-ALL	Kadın	64	MSD	3.1.0.2019	CSA, MTX	Hayır	Hayır	Hayır	05.2020 (196 gün)	Deri, Oral, Böbrek	Orta	İmatinib, MMF	2

AML, akut miyeloid lösemi; DBBHL, diffüz büyük B hücreli lenfoma; MDS, miyelodisplastik sendrom; B-ALL, B hücreli akut lenfoblastik lösemi; T-ALL, T hücreli akut lenfoblastik lösemi; HL, Hodgkin lenfoma; KML-ALL, kronik miyeloid lösemi blastik dönüştürme; MSD, tam uyumlu kardeş donor; MUD, tam uyumlu akraba dışı donor; MMUD, uyumsuz akraba dışı donor; kGVHH, kronik graft-versus-host hastalığı; CR, tam yanıt; PR, parsiyel yanıt; DLI, Donör Lenfosit İnfüzyonu; MMF, mikofenolat mofetil; ECP, ekstraktörcelel fotoforez; MTX, metotreksat; CsA, siklosporin A; ATG, antitümör globulin; CYP, siklofilgrafid.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

**P-43**

**Referans Numarası: 152**

**PIRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİNDE TREOSULFAN BAZLI HAZIRLIK REJİMİ VE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE DESTEĞİ İLE BAŞARILI ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TÜRKİYE'DEN İLK OLGU**

Şifa Şahin, Ahsen Başaran, İbrahim Eker

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi

**Giriş:** Pirüvat kinaz eksikliği (PKE), eritrosit anaerobik glikoliz yolundaki en yaygın enzim defekti olup, kronik nonsferositik hemolitik anemi ve ağır transfüzyon bağımlılığı ile karakterize nadir bir hastalıktır. Günümüzde semptomatik hastalar için allosterik aktivatör (Mitapivat) bir tedavi seçeneği olarak sunulsa da, fonksiyonel protein üretiminin hiç olmadığı "null" mutasyonlu olgularda bu ajanlar etkisiz kalmaktadır. Bu moleküler bariyer, allojenik hematopoetik kök hücre naklini (HKHN) tek küratif seçenek haline getirmektedir.

**Olgu Sunumu:** Yenidoğan döneminde exchange transfüzyon gerektiren ağır anemi tablosu ile başvuran erkek hastada, yapılan tüm ekzom dizi analizi sonucunda PKLR geninde literatürde daha önce tanımlanmamış homozigot p.Ser292fsTer23 (c.876\_877delCG) varyantı tespit edildi. Bu frameshift mutasyonun nonsens aracı mRNA yıkımı (NMD) mekanizmasıyla fonksiyonel protein üretimini tamamen engellediği (null fenotip)

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 başarısıyla 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 miyeloblastiyon 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 and 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 SONRASINDA 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, Erken 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 1.53x10<sup>12</sup> 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>, Suleim 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, nörogeriyatrik, genetik, 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 ortalama 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 ortalama 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  
 Er Kurt, 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**  
 Hacihanifioğlu, 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  
 Özunal, 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  
 Sümter, 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**

Ünalı, 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 Münci 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