TTTD
TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER DERNEĞİ

V.
TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER *Kongresi*

17 -20 EYLÜL 2026

Noah's Ark Deluxe Hotel
Kongre Merkezi
Bafra - KKTC

BİLDİRİ ÖZETLERİ KİTABI

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

Kongreye Davet

Değerli Meslektaşlarımız,

Transplantasyon ve Hücresel Tedaviler Derneği olarak, bilimsel keşiflerin klinik uygulamaya hızla dönüştüğü bu alandaki gelişmeleri birlikte değerlendirmeyi, deneyimleri paylaşmayı ve karşılaştığımız sorunlara uygulanabilir çözümler geliştirmeyi önemsiyoruz. Her yeni gelişmenin tedavi seçeneklerini ve hasta bakımını yeniden şekillendirdiği günümüzde, disiplinler arası bilimsel iş birliğinin her zamankinden daha değerli olduğuna inanıyoruz.

Bu yıl düzenleyeceğimiz V. Transplantasyon ve Hücresel Tedaviler Kongresi, 17-20 Eylül 2026 tarihlerinde Bafra, KKTC'de, alanımızın farklı disiplinlerini ortak bir bilimsel zeminde buluşturacaktır.

Kongre programı; transplantasyon ve hücresel tedavilerdeki güncel yaklaşımları, klinik araştırmaları, terapötik aferezi ve hemşirelik uygulamalarını birbirinden ayrı başlıklar olarak değil, hasta yolculuğunun birbirini tamamlayan bileşenleri olarak ele alacaktır. Bilimsel oturumlarda yeni verilerin klinik kararlara nasıl yansıyabileceğini tartışacak, farklı merkezlerin deneyimlerinden yararlanacak ve iyi uygulamaları birlikte değerlendireceğiz.

Hekimlerin, hemşirelerin, araştırmacıların, teknisyenlerin ve alanın diğer paydaşlarının katkısıyla gerçekleşecek bu çok disiplinli buluşmanın; yalnızca bilgi aktarılan değil, yeni soruların, ortak çalışmaların ve kalıcı mesleki iş birliklerinin doğduğu bir ortam olmasını hedefliyoruz.

Sizleri, bilginin deneyimle ve bilimsel yeniliğin hasta yararına yönelik ortak hedeflerle buluşacağı V. Transplantasyon ve Hücresel Tedaviler Kongresi'ne davet ediyoruz.

17-20 Eylül 2026 tarihlerinde Bafra, KKTC'de bir arada olmak dileğiyle.

Saygılarımızla,

Prof. Dr. Mehmet Ali Erkurt
Kongre Başkanı

Prof. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu
Kongre Sekreteri

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

BİLİMSEL PROGRAM			
17 Eylül 2026, Perşembe			
	Türkiye CAR-T Hücre Tedavisi Endikasyonları Uzlaşı Çalıştayı		
	Oturum Başkanı	**Burhan Turgut**	
	Oturum Başkanı	**Mehmet Ali Erkurt**	
	Oturum Başkanı	**Sinem Namdaroğlu**	
09:30-09:50	Konuşmacı	Ersin Bozan	**B-ALL'de CAR-T Hücre Tedavisi Endikasyonları**
09:50-10:10	Konuşmacı	Ali Durdu	**B-NHL'de CAR-T Hücre Tedavisi Endikasyonları**
10:10-10:30	Konuşmacı	Mehmet Bakırtaş	**MM'de CAR-T Hücre Tedavisi Endikasyonları**
10:30-11:00	Tartışma 1: Türkiye'de B-ALL'de CAR-T hücre tedavisi endikasyonları ne olmalıdır? Tartışma 2: Türkiye'de B-NHL'de CAR-T hücre tedavisi endikasyonları ne olmalıdır? Tartışma 3: Türkiye'de MM'de CAR-T hücre tedavisi endikasyonları ne olmalıdır?		
11:00-14:00	**Öğle Arası**		
	Transplantasyonda Güncel Uygulamalar Kursu		
	I. OTURUM		
	Oturum Başkanı	**Şebnem İzmir Güner**	
	Oturum Başkanı	**Abdülkadir Baştürk**	
14:00-14:20	Konuşmacı	Nuray Gül Acar	**Değişen Paradigma: MSD (Akraba İçi Tam Uyumlu) Her Zaman İlk Seçenek mi?** Hangi durumlarda MUD (akraba dışı tam uyumlu) veya haploidentik donör öne geçebilir? HLA uyumu dışındaki donör seçim kriterleri Sıralama algoritması nasıl olmalı? (yaş, anne-baba-kardeş-CMV-cinsiyet ve doğum, ABO uyumu)
14:20-14:40	Konuşmacı	Serhat Sayın	**Haploidentik ve MUD Nakillerinde DSA ve Greft Reddi Yönetimi** MFI değerlerine göre desensitizasyon protokolleri
14:40-15:00	Tartışma 1: Donör seçim algoritması nasıl olmalı? Tartışma 2: Kimlere hangi desensitizasyon protokolü uygulanmalı?		
	II. OTURUM		
	Oturum Başkanı	**Bahar Uncu Ulu**	
	Oturum Başkanı	**Mehmet Bakırtaş**	
15:00-15:20	Konuşmacı	Rasim Şahin	**Nakil Sonrası CMV Yönetimi ve Antifungal Kullanımı**
15:20-15:40	Konuşmacı	Kerim Erer	**SOS Dışı Erken Endotelyel Hasar Sendromları**

15:40-16:00	Tartışma		
18 Eylül 2026, Cuma			
08:45-09:00	**KONGRE AÇILIŞI**		
	Konuşmacı	Mehmet Ali Erkurt	**Açılış Konuşması**
	Konuşmacı	Tuğçe Nur Yiğenoğlu	**Açılış Konuşması**
	I. OTURUM: Akut Lösemilerde 2026 HHT Algoritması		
	Oturum Başkanı	**Seçkin Çağırgan**	
	Oturum Başkanı	**Sinan Demircioğlu**	
09:00-09:20	Konuşmacı	Seda Yılmaz	**Akut Miyeloid Lösemi 2026: MRD, Genomik Risk, PTCy, İdame ve İkinci Nakil** 1. 2026'da CR1'de AML için allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde kök hücre kaynağı (Kİ veya PK) ve verici seçim algoritması nasıl olmalıdır? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası idame tedavisi hangi hastalara ne zaman başlanmalıdır? 5. İlk nakil sonrası nüks eden AML'de hangi hasta grubunda ikinci nakil yapılabilir? 6. İkinci allojenik HHT'de hangi hazırlama rejimi kullanılmalı? 7. İkinci nakilde hangi durumlarda verici değiştirelim?
09:20-09:40	Konuşmacı	Gülden Sincan	**Akut Lenfoblastik Lösemi 2026: MRD, Genomik Risk, PTCy, İdame ve İkinci Nakil** 1. 2026'da ALL için CR1'de allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde en ideal donör ve kök hücre kaynağı (Kİ veya PK) hangisidir? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Ph-pozitif ve Ph-negatif ALL olgularında nakil sonrası idame tedavisi kime, ne zaman başlanmalıdır? 5. Kimlere ikinci allojenik HHT yapılmalı? 6. İkinci allojenik HHT'de hangi hazırlama rejimi ile nakil yapılmalı? 7. İkinci nakilde hangi durumlarda verici değiştirelim?
09:40-09:50	Tartışma		
	II. OTURUM: Hedefe Yönelik Tedaviler Çağında Allojenik HHT'nin Yeri		
	Oturum Başkanı	**Burhan Turgut**	
	Oturum Başkanı	**Bahar Uncu Ulu**	

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

09:50-10:10	Konuşmacı	İbrahim Halil Acar	**Kronik Miyeloid Lösemi** 1. 2026'da KML için allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası kimler TKI almalı?
10:10-10:30	Konuşmacı	Abdülkadir Şahin	**Kronik Lenfositik Lösemi** 1. 2026'da KLL için allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Richter transformasyonunda naklin yeri nedir? 5. Richter transformasyonunda hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli?
10:30-10:40	Tartışma		
10:40-10:55	**Kahve Arası**		
	III. OTURUM: Nakil Pratiğinde ATLG'nin Yeri		
	Oturum Başkanı	Mehmet Sinan Dal	
10:55-11:15	Konuşmacı	Sinem Namdaroğlu	**Nakil Pratiğinde ATLG'nin Yeri**
11:15-11:25	Tartışma		
	IV. OTURUM: Diğer Hastalıklarda HHT		
	Oturum Başkanı	**Düzgün Özatlı**	
	Oturum Başkanı	**Sibel Kabukçu Hacıoğlu**	
11:25-11:45	Konuşmacı	Mehmet Sezgin Pepeler	**Miyelofibrozis** 1. 2026'da PMF için allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil öncesi JAK inhibitörü kesilmesi nasıl yapılmalıdır? 5. Splenomegalisi olan hastaların yönetimi (splenektomi, irradiasyon, embolizasyon)
11:45-12:05	Konuşmacı	Münira Abishova Aliyeva	**Benign Hematolojik Hastalıklar** 1. 2026'da benign hematolojik hastalıklar için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. Hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli?
12:05-12:15	Tartışma		
12:15-13:30	**Öğle Arası**		
	V. OTURUM: Agresif Lenfomalarda Transplanttan CAR-T'ye		
	Oturum Başkanı	**İlhami Kiki**	

	Oturum Başkanı	**Sinem Namdaroğlu**	
	Oturum Başkanı	**Tayfur Toptaş**	
13:30-13:50	Konuşmacı	Mahmut Bakır Koyuncu	**Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma** 1. 2026'da DBBHL için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası takip nasıl olmalı? 5. CAR-T mi, HHT mi?
13:50-14:10	Konuşmacı	Gül İlhan	**SSS Lenfoması** 1. 2026'da SSS lenfoma için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. CAR-T mi, HHT mi?
14:10-14:30	Konuşmacı	Ayşe Uysal	**Burkitt Lenfoma** 1. 2026'da Burkitt lenfoma için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası takip nasıl yapılmalı? 5. CAR-T mi, HHT mi?
14:30-14:40	Tartışma		
	VI. OTURUM: Lenfoma ve MM'de Sekanslama		
	Oturum Başkanı	**Vahap Okan**	
	Oturum Başkanı	**Fuat Erdem**	
	Oturum Başkanı	**Abdülkadir Baştürk**	
14:40-15:00	Konuşmacı	Mustafa Merter	**Mantle Lenfoma** 1. 2026'da Mantle lenfoma için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası idame ve takip nasıl yapılmalı?
15:00-15:20	Konuşmacı	Mehmet Bakırtaş	**Hodgkin Lenfoma** 1. 2026'da Hodgkin lenfoma için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası kimler idame almalı?

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

15:20-15:40	Konuşmacı	Gülşah Polat Akyol	**Multipl Miyelom ve Plazma Hücreli Lösemi** 1. 2026'da MM için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. PTCy döneminde hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli? 4. Nakil sonrası idame nasıl olmalı?
15:40-15:50	Tartışma		
15:50-16:05	**Kahve Arası**		
	VII. OTURUM: NÜTRİSYON		
	Oturum Başkanı	**Fadime Ersoy Dursun**	
16:05-16:25	Konuşmacı	Neslihan Kayahan Satış	**Hematolojik Malignite Hastalarında Nutrisyon**
16:25-16:40	Tartışma		
21:00	**HematoZOOM**		
	Oturum Başkanı	**İlhami Kiki**	
21:00	Konuşmacı	Fevzi Altuntaş	**Çini Anlamak: Teknoloji, Tıp, Hücresel Tedaviler ve İnsan Üzerine Gözlemler**
19 Eylül 2026, Cumartesi			
	VIII. OTURUM: CAR-T Hücre ve Bispesifik Tedavilerde 2026 Sekanslama		
	Oturum Başkanı	**Mehmet Dağlı**	
	Oturum Başkanı	**Bülent Eser**	
09:00-09:20	Konuşmacı	Tuğçe Nur Yiğenoğlu	**CAR-T Hücre Tedavisinde Dünyadaki ve Türkiye'deki Güncel Durum** 1. Dünyada onaylı ürünler ve endikasyonlar nelerdir? 2. Onaylı endikasyonlardaki etkinlikler 3. In vivo CAR-T hücre tedavisindeki güncel durum 4. Allojenik CAR-T hücrelerde son durum nedir? 5. Türkiye'de hangi CAR-T hücre ürünlerine erişim var? 6. CAR-T hücre uygulaması yapabilmek için mevzuata göre gereklilikler nelerdir?
09:20-09:40	Konuşmacı	Tahir Darçın	**CAR-T Hücre ve Bispesifik Antikor Sekanslaması Nasıl Yapılmalıdır?** 1. MM'de nasıl sekanslama yapılmalıdır? Ardışık kullanımda aradaki süre en az ne olabilir? 2. DBBHL'de nasıl sekanslama yapılmalıdır?
09:40-09:50	Tartışma		
	IX. OTURUM: CAR-T Sonrası Toksisite ve Geç Dönem Yönetimi		
	Oturum Başkanı	**Şehmus Ertop**	

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

	Oturum Başkanı	**Mustafa Yılmaz**	
09:50-10:10	Konuşmacı	Bahar Uncu Ulu	**CAR-T Hücre Sonrası CRS ve ICANS Yönetimi**
10:10-10:30	Konuşmacı	Nazik Okumuş	**CAR-T Sonrası Uzamış Sitopeni, Hipogamaglobulinemi ve IEC-HS Yönetimi**
10:30-10:40	Tartışma		
10:40-11:10	**UYDU: ABDİ İBRAHİM**		
	Oturum Başkanı	Mehmet Ali Erkurt	
	Konuşmacı	Hikmetullah Batgi	**MM Tedavisinde RELİV ve POMAVİD'in Yeri**
11:10-11:20	Tartışma		
	X. OTURUM: Solid Tümörler ve Nörolojik Hastalıklarda Transplantasyon		
	Oturum Başkanı	**Evren Özdemir**	
	Oturum Başkanı	**Güven Çetin**	
11:20-11:40	Konuşmacı	Shahla Şabanova	**Solid Tümörler ve Nörolojik Hastalıklar** 1. 2026'da solid tümör için otolog/allojenik HHT endikasyonları nelerdir? 2. Hangi verici ve kök hücre kaynağı tercih edilmeli? 3. Hangi hazırlama rejimi tercih edilmeli?
11:40-12:00	Konuşmacı	Tuğba Zorlu	**Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu**
12:00-12:10	Tartışma		
12:10-13:30	**Öğle Arası**		
	XI. OTURUM: Kongrelerde Öne Çıkanlar		
	Oturum Başkanı	**Rıdvan Ali**	
	Oturum Başkanı	**Gürsel Güneş**	
13:30-13:50	Konuşmacı	Soykan Biçim	**ASH/EHA: Klinik Kararı Değiştiren Çalışmalar**
13:50-14:10	Konuşmacı	İstemi Serin	**ASTCT/EBMT: Klinik Kararı Değiştiren Çalışmalar**
14:10-14:20	Tartışma		
14:20-14:40	**Kahve Arası**		
	XII. OTURUM: Graft-versus-host Hastalığı		
	Oturum Başkanı	**Burhan Turgut**	
	Oturum Başkanı	**Abdurrahman Kayumov**	
14:40-15:00	Konuşmacı	Samet Yaman	**Akut Graft-versus-host Hastalığı Tedavi Algoritması**

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

15:00-15:20	Konuşmacı	İlhami Berber	**Kronik Graft-versus-host Hastalığı Tedavi Algoritması**
15:20-15:30	Tartışma		
	XIII. OTURUM: TÜRKSOY OTURUMU **Bölgesel Transplant ve Hücresel Tedavi Ağı: Türk Dünyasında Merkezleşme, Registry, Donör Havuzu ve Erişim**		
	Oturum Başkanı	**Fevzi Altuntaş**	
	Oturum Başkanı	**Valeh Hüseynov**	
15:30-16:00	Konuşmacı	Abdurrahman Kayumov	**Türk Dünyasında Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Mevcut Durum ve Bölgesel İş Birliği Fırsatları**
16:00-16:20	Konuşmacı	Gulzhanat Zhunis	**2035 Türk Dünyası Hücresel Tedavi Vizyonu: CAR-T, Gen Tedavileri ve Bölgesel Mükemmeliyet Merkezleri**
16:20-16:50	Tartışma ve Öneriler		
21:00-22:00	**HematoZOOM**		
	Oturum Başkanı	Vahap Okan	
21:00-22:00	Konuşmacı	Şehmus Ertop	**2035 Vizyonu: Transplantasyon, Hücresel Tedavi, Gen Tedavisi, Yerli Üretim, Yapay Zekâ ve Registry**
	20 Eylül 2026, Pazar		
	XIV. OTURUM: Erişim, Geri Ödeme ve Akılcı Kullanım		
	Oturum Başkanı	**Samet Yaman**	
09:00-09:20	Konuşmacı	Tuğba Zorlu	**Akılcı İlaç Kullanımı** Akılcı CAR-T, Bispesifikler, ATG/ATLG, Antifungal ve CMV Tedavileri
09:20-09:30	Tartışma		
09:30-09:40	**Kahve Arası**		
09:40-11:00	**XV. OTURUM: SÖZLÜ BİLDİRİLER**		
	Oturum Başkanı	**Tuğçe Nur Yiğenoğlu**	
	Oturum Başkanı	**Seda Yılmaz**	
	Oturum Başkanı	**Samet Yaman**	
11:00-11:10	**Kapanış**		

5. TRANSPLANTASYON
VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

YÖNETİM VE KONGRE DÜZENLEME KURULU

Kongre Başkanı: Prof. Dr. Mehmet Ali Erkurt
Kongre Sekreteri: Prof. Dr. Tuğçe Nur Yiğenoğlu

- Prof. Dr. Fevzi Altuntaş
- Prof. Dr. Abdulkadir Baştürk
- Prof. Dr. İlhami Berber
- Prof. Dr. Seçkin Çağırgan
- Prof. Dr. Mehmet Sinan Dal
- Prof. Dr. Cengiz Demir
- Prof. Dr. Sinan Demircioğlu
- Prof. Dr. Şebnem İzmir Güner
- Prof. Dr. Sami Kartı
- Prof. Dr. Serdal Korkmaz
- Prof. Dr. Mustafa Köroğlu
- Prof. Dr. Sinem Namdaroğlu
- Prof. Dr. Düzgün Özatlı
- Prof. Dr. Evren Özdemir
- Prof. Dr. Gülsüm Özet
- Prof. Dr. Burhan Turgut
- Doç. Dr. Ömer Ekinci
- Doç. Dr. Gülden Sincan
- Doç. Dr. Mehmet Ali Uçar
- Doç. Dr. Bahar Uncu Ulu
- Doç. Dr. Didar Yanardağ

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

KONGRE BİLİMSEL PROGRAMI

Allojenik Nakilde Donörler Arasında Seçim En Uyumlu mu En Uygun mu?
Dr. Nuray Gül Açar 1

Relaps/Refrakter B-ALL Hastalarında İnotuzumab Ozogamisin ile Allojenik Kök Hücre Nakline Köprü
Süleyman Arslan 9

Hematolojik Malignite Hastalarında Nütrisyon
Doç. Dr. Neslihan Kayahan Satış 10

Kronik Lenfositik Lösemide Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
Abdülkadir Şahin 16

Hodgkin Lenfoma ve Nakil 2026
Dr Mehmet Bakırtas ,..... 23

CAR-T Sonrası Uzamış Sitopeni, Hipogamaglobulinemi ve IEC-HS Yönetimi
Uzm. Dr. Nazik OKUMUŞ 26

B-ALL'DE CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ ENDİKASYONLARI
Dr. Ersin BOZAN 31

RİSK BAZLI ARAŞTIRMA MERKEZİ YÖNETİMİ: KRİTİK SÜREÇLERİN SÜREKLİ KONTROLÜ
Dr. Ersin BOZAN 40

Allojenik Kök Hücre Naklinde Treosülfan Temelli Hazırlama Rejimi ve VOD/SOS Güvenliği
Süleyman Arslan 50

SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU (SOS/VOD): ERKEN TANIDAN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİYE
Tuğba Zorlu 51

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

Multiple Myelomada CAR T Hücre Tedavisi Endikasyonları
Dr Mehmet Bakırtas ¸..... 58

Granülosit Transfüzyonu Uygulanan Hematolojik Hastalarda Hematolojik Yanıt ve Erken Klinik Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi
Seda Yılmaz[1] 60

Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Poor Graft Function Tedavisinde Mezenkimal Stromal Hücre Uygulaması: Tek Merkez Gerçek Yaşam Vaka Serisi
Tuğba Zorlu[1] 63

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

POSTER/BİLDİRİ ÖZETLERİ

HBsAg Pozitif Hastalarda Splenomegali ile Prezente Olan Splenik Marjinal Zon Lenfoma: Üç Olgunun Sunumu
Sözlü Bildiri
Aslı Odabaşı Giden 67

Allojenik Kök Hücre Naklinde Post-Transplant Siklofosfamid (PTCy) ile GVHH Profilaksisi: 2023–2026 Tek Merkez Deneyimi
Sözlü Bildiri
Soykan Biçim 69

Sağlıklı Donörlerde ABO Kan Grubu Kök Hücre Mobilizasyon Verimini Etkiler mi? Tek Merkez Deneyimi
Sözlü Bildiri
Soykan Biçim 70

Allojenik Kök Hücre Naklinde Treosülfan ve Busulfan Bazlı Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması
Sözlü Bildiri
Soykan Biçim 71

Allojenik Kök Hücre Naklinde Treosülfan Temelli Hazırlama Rejimi ve VOD/SOS Güvenliği: 2024–2026 Tek Merkez Deneyimi
Sözlü Bildiri
Süleyman Aslan 72

Kronik GVHH Tedavisinde Fotoferez: Turgut Özal Tıp Merkezi Deneyimi (Son 1 Yıl)
Poster
Haluk Şeker 73

Relaps/Refrakter B-ALL'de İnotuzumab Ozogamisin ile Allojenik Kök Hücre Nakline Köprü: 2021–2025 Tek Merkez Deneyimi
Sözlü Bildiri
Süleyman Aslan 74

Genç Haploidentik Donör mü, İleri Yaş Tam Uyumlu Akraba Donör mü? Akut Lösemilerde Tek Merkez Karşılaştırması
Sözlü Bildiri
Emine Hidayet 75

5. TRANSPLANTASYON VE HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

2016–2026 Döneminde Birden Çok Nakil Yapılan Hastalarda Merkez Deneyimi
Poster
Soykan Biçim 76

Steroid-Refrakter Akut GVHH'de Alfa-1 Antitripsin Deneyimimiz: Tek Merkezli 6 Olguluk Seri
Poster
Emine Hidayet 77

Sekonder Miyelofibrozisli Üç Hastada MYSEC-PM ve Allojenik Kök Hücre Nakli Deneyimimiz
Poster
Soykan Biçim 78

Miyelofibrozis Tanılı Dört Hastada Allojenik Kök Hücre Nakli Sonuçlarımız
Poster
Soykan Biçim 79

Hematolojide Yapay Zekâ: Hasta Bakımı, Tanı, Tedavi ve Transplantasyonda Yeni Ufuklar
Mehmet Ali Erkurt 80

Turgut Özal Tıp Merkezi Terapötik Aferez Merkezi: 2026 İlk 6 Ay İşlem Hacmi, İşlem Çeşitliliği ve Transplantasyon Entegrasyonu
Poster
Haluk Şeker 81

Allojenik Nakil Sonrası Kimerizm Kaybı/Nükste Donör Lenfosit İnfüzyonu (DLI): Turgut Özal Tıp Merkezi Deneyimi
Poster
Haluk Şeker 82

Erişkin Lösemi Hastalarında Sepsis ve Granülosit Transfüzyonu: İki Olgu ve Literatür/Rehber Değerlendirmesi
Poster
Haluk Şeker 83

Transplantasyon ve Hücresel Tedavilerde Dijital Farkındalık
Sözlü Bildiri
Mehmet Ali Erkurt 84

Allojenik Nakilde Donörler Arasında Seçim En Uyumlu mu En Uygun mu?

Dr. Nuray Gül Açar

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

V. Transplantasyon ve Hücresel Tedaviler Kongresi

Özet

Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde donör seçimi, geçmişte büyük ölçüde HLA uyumu ve akrabalık derecesi üzerinden yürütülürken, günümüzde çok değişkenli bir karar sürecine dönüşmüştür. Post-transplant siklofosfamidin yaygınlaşması, tam uyumlu akraba dışı, haploidentik ve uyumsuz akraba dışı donörlerle elde edilen sonuçları iyileştirmiş; donör yaşı, donöre özgü anti-HLA antikorları, zamanında erişim, CMV serostatusu, cinsiyet ve parite, greft kaynağı, ABO uyumu ve merkez deneyimi gibi HLA dışı ölçütlerin klinik ağırlığını artırmıştır. Güncel veriler, özellikle miyeloid malignitelerde genç ve uygun bir akraba dışı donörün ileri yaştaki tam uyumlu kardeş donöre karşı güçlü bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte donör yaşı tek başına belirleyici değildir. Hastalığın aciliyeti, immünolojik uygunluk, greft sağlama kapasitesi ve kullanılacak GVHD profilaksi platformu birlikte değerlendirilmelidir. Amaç, teorik olarak en uyumlu donörü değil, hasta için en uygun ve zamanında erişilebilir donörü seçmektir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, donör seçimi, donör yaşı, HLA, PTCy, haploidentik donör, DSA

Giriş

Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde yıllarca temel soru “HLA uyumlu kardeş var mı?” şeklinde soruldu. Günümüzde ise klinik kararın merkezinde “Bu hasta için en uygun donör kim?” sorusu yer almaktadır. PTCy’nin yaygın kullanımı, MUD ve haploidentik nakil sonuçlarının iyileşmesi ve genç donörün prognostik öneminin daha iyi anlaşılması, klasik “MSD, ardından MUD, ardından alternatif donör” sıralamasını tartışmaya açmıştır.

Modern donör seçimi yalnızca HLA uyumuna dayanmaz. HLA eşleşmesinin yanında donör yaşı ve sağlığı, akrabalık derecesi, donör-alıcı CMV serostatusu, cinsiyet ve parite, ABO uyumu, DSA varlığı, greft kaynağı, yeterli hücre dozu sağlama olasılığı ve donöre zamanında erişim birlikte ele alınır. Bu ölçütlerin klinik ağırlığı, hastalığın niteliğine ve kullanılan GVHD profilaksi platformuna göre değişir.

Değişen Paradigma ve Donör Yaşı

İleri yaştaki bir MSD ile genç bir MUD arasında seçim yapılırken akrabalık avantajı ile donör yaşının biyolojik ve klinik etkileri dengelenmelidir. Başlıca retrospektif çalışmalar, genç MUD kullanımının özellikle relaps riskinde azalma ve hastalıksız sağkalımda iyileşme ile ilişkili olabileceğini; ancak bu yararın her kohortta genel sağkalım üstünlüğüne dönüşmediğini göstermektedir.

Çalışma	Hasta grubu ve karşılaştırma	Başlıca sonuç	Klinik yorum
Guru Murthy ve ark. 2022	1.761 MDS hastası, ≥50 yaş; yaşlı MSD ile genç 8/8 MUD	Beş yıllık DFS %24,9 ve %30,6. Genç MUD'da relaps daha düşük; yaşlı MSD'de NRM ve GVHD daha düşük. OS farkı anlamlı değil.	Genç MUD relaps ve DFS açısından avantaj sağlayabilir. PTCy kullanılan nakiller dışlandığı için güncel PTCy pratiğine doğrudan genellenemez.
Abid ve ark. 2023	4.684 AML hastası, ≥50 yaş; yaşlı MSD ile genç 8/8 MUD	Beş yıllık relaps %41 ve %35; DFS %41 ve %44. Genç MUD için relaps HR 0,86; kronik GVHD HR 1,18.	Genç MUD daha düşük relaps ve daha yüksek DFS ile ilişkiliydi; belirgin OS üstünlüğü oluşmadı.
Piemontese ve ark. 2024	345 AML-CR1 hastası, >50 yaş; yaşlı MRD ile genç 10/10 MUD; tümünde PTCy	Düşük TCI rejimlerinde sonuçlar benzerdi. Orta veya yüksek TCI'da genç MUD daha iyi GRFS, daha düşük relaps ve NRM ile ilişkiliydi.	Donör etkisi, hazırlama rejiminin yoğunluğu ve GVHD profilaksi platformundan bağımsız değerlendirilemez.
Schetelig ve ark. 2025	3.460 miyeloid malignite hastası, ≥50 yaş; yaşlı MSD ile genç MUD	İki yıllık OS %57 ve %63; EFS %50 ve %55; relaps/progresyon %28 ve %24. OS HR 0,82; EFS HR 0,86.	Genç MUD lehine sonuçlar, elverişsiz CMV veya cinsiyet eşleşmesinde kaybolabilir. Yaş güçlüdür ancak tek başına yeterli değildir.

Donör Yaşının Biyolojik Zemini

Genç donörün olası avantajı yalnızca kronolojik yaşı değil, greftin immün ve hematopoietik kapasitesini de yansıtır. Genç donörlerde naif T hücre repertuvarı daha geniş, proliferatif kapasite daha yüksek, immün yeniden yapılanma daha hızlı ve yaşa bağlı klonal hematopoez olasılığı daha düşüktür. İleri yaştaki donörlerde naif T hücre havuzunun ve repertuvar çeşitliliğinin azalması, immünosenesens, tükenmişlik ve klonal hematopoez sıklığının artması söz konusudur. Genç donörlerle bildirilen düşük relaps oranları daha etkili antileösemik yanıtla uyumlu olabilir; ancak daha güçlü GVL etkisi doğrudan kanıtlanmış bir sonuç olarak kabul edilmemelidir.

PTCy Donör Seçimini Nasıl Değiştirdi

PTCy öncesinde HLA uyumsuzluğu, GVHD ve NRM açısından önemli bir engeldi. Bu nedenle MSD ve MUD merkezli daha katı bir donör sıralaması kullanılıyor; haploidentik ve MMUD seçenekleri çoğunlukla yedek donör olarak görülüyordu. PTCy, nakil sonrasında hızla çoğalan alloreaktif T hücrelerini ağırlıklı olarak baskılarken greftteki tüm T hücrelerini ortadan kaldırmaz. Bu seçici immünomodülasyon GVHD kontrolü sağlarken antitümör etkinliğin bir bölümünün korunmasına olanak tanır. Böylece HLA uyumsuzluğu özellikle GVHD üzerindeki belirleyiciliğini kısmen kaybetmiş ve alternatif donörlerin klinik kullanım alanı genişlemiştir.

BMT CTN 1703 çalışması, HLA uyumlu donörlerden yapılan reduced-intensity nakillerde PTCy, takrolimus ve mikofenolat mofetil kombinasyonunun takrolimus ve metotreksata göre GVHD'siz ve relapssız sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte PTCy donörleri birbirine eşdeğer hâle getirmez. Hastalık riski, HLA uyumu, DSA, donör yaşı, greft kaynağı ve merkez deneyimi önemini korur.

Genç Haploidentik Donör ve Yaşlı MSD Karşılaştırması

Mehta ve arkadaşlarının PTCy temelli GVHD profilaksisi kullanılan 1.452 allojenik nakli değerlendirdiği tek merkezli retrospektif analizde, 1.052 haploidentik ve 400 MSD nakli genel kohortta OS, NRM ve relaps açısından benzer sonuçlar verdi. Donör yaşı alt analizinde, özellikle 50 yaş ve üzerindeki alıcılarda elverişli HLA özellikleri taşıyan 35 yaş altındaki haploidentik donörler, ileri yaştaki MSD'lere göre daha iyi sağkalımla ilişkiliydi. Bu sonuç, belirgin donör yaş farkı bulunan seçilmiş hastalarda genç ve uygun haploidentik donörün yaşlı MSD karşısında güçlü bir seçenek olabileceğini desteklemektedir. Bulguların retrospektif ve tek merkezli olduğu unutulmamalıdır.

PTCy Zemininde Güncel Donör Hiyerarşisi

Genç ve sağlıklı MSD güçlü bir referans donördür. Genç MUD, özellikle MSD'nin ileri yaşta olduğu ve iki aday arasında belirgin yaş farkı bulunduğu durumlarda güçlü bir alternatiftir. Uygun MUD bulunmadığında veya zamanında temin edilemediğinde PTCy temelli haploidentik ya da MMUD nakli erken aşamada değerlendirmeye alınmalıdır. Bu sıralama mekanik bir hiyerarşi değildir; DSA, donör yaşı, erişim süresi ve merkez deneyimi her aşamada filtre görevi görür.

Nakil Aciliyeti Zamanında Erişim ve DSA

Özellikle yüksek riskli AML veya MDS'de remisyonun kısa sürede kaybedilebileceği öngörülüyorsa MUD araması, doğrulama tiplemesi ve hücre temini için geçen süre nakil fırsatını doğrudan etkileyebilir. Mükemmel donörü beklemek, hastanın uygun nakil penceresini kaybetmesine yol açabilir. Uygun MUD bulunamıyor veya klinik olarak gerekli sürede temin edilemiyorsa genç, sağlıklı, erişilebilir, yeterli hücre dozu sağlayabilecek ve alıcının DSA'sı tarafından hedeflenmeyen haploidentik donör değerlendirilmelidir.

Haploidentik veya MMUD gibi HLA uyumsuz bir donör planlandığında alıcıda donöre özgü anti-HLA antikorları nakil öncesinde araştırılmalıdır. Klinik açıdan anlamlı DSA, greft yetmezliği ve gecikmiş engrafman riskini artırır. Öncelik DSA'nın hedeflemediği alternatif bir donör bulmaktır. Alternatif bulunamazsa DSA pozitifliği mutlak bir nakil engeli olarak değerlendirilmez; antikor düzeyi ve kompleman bağlama özelliğine göre risk sınıflandırılır, desensitizasyon uygulanır ve yanıt nakil öncesinde, gerektiğinde hücre infüzyonundan sonra izlenir.

Donör Uygunluğu ve Greft Sağlama Kapasitesi

Donörün sağlık durumu, güvenli bağışın ve planlanan greftin elde edilebilmesinin temel koşuludur. Ciddi komorbidite, venöz erişim sorunu veya mobilizasyon ve aferez açısından elverişsizlik başka bir adayın seçilmesini gerektirebilir. Donörün alıcıya göre düşük vücut ağırlığı, özellikle periferik kök hücre naklinde hedeflenen CD34 pozitif hücre dozuna ulaşmayı güçleştirebilir. İmmünolojik açıdan birbirine yakın adaylar arasında güvenli biçimde ve zamanında yeterli greft sağlayabilecek donör öne çıkar.

HLA Dışı Son Ayrıştırıcılar

CMV Serostatusu

Alıcının CMV serostatusu temel risk belirleyicisidir. R pozitif alıcıda latent CMV reaktivasyonu, R negatif alıcıda ise primer CMV enfeksiyonu ön plandadır. Letermovir profilaksisi CMV reaktivasyon riskini azalttığı için CMV eşleşmesinin donör seçimindeki ağırlığı geçmişe göre azalmış, ancak tamamen ortadan kalkmamıştır.

Donör alıcı	Temel risk	Donör seçimine etkisi
D− / R−	En düşük CMV riski	CMV açısından ideal eşleşme
D+ / R−	Primer CMV enfeksiyonu	Diğer özellikler eşitse D− donör tercih edilir
D− / R+	Latent CMV reaktivasyonu	CMV'ye özgü immün toparlanma daha geç olabilir
D+ / R+	Latent CMV reaktivasyonu	Donörden aktarılan CMV immünitesi yarar sağlayabilir

CMV uyumu tercih nedenidir; ancak daha genç, daha iyi HLA uyumlu ve zamanında erişilebilen bir donörden vazgeçmek için tek başına yeterli değildir.

Donör Cinsiyeti ve Parite

Kadın donörden erkek alıcıya nakilde H-Y minör histouyumluluk antijenlerine karşı alloreaktivite kronik GVHD riskini artırabilir. Gebelik öyküsü, donörde HLA ve H-Y antijenlerine karşı duyarlanmayı artırabileceğinden diğer özellikleri eşdeğer adaylar arasında erkek alıcı için erkek donör tercih edilebilir. Kadın donör seçilecekse gebelik öyküsü ve parite değerlendirilmelidir. Bu ölçütler HLA uyumu, donör yaşı, DSA ve zamanında erişilebilirliğin önüne tek başına geçirilmemelidir.

ABO Uyumu

HLA uyumu ile ABO kan grubu uyumu birbirinden bağımsızdır. ABO uyumsuzluğu, uygun bir donörün kullanılmasına engel değildir. Uyumsuzluğun tipine göre greft işleme, eritrosit ve plazma transfüzyon stratejisi ile hemoliz ve eritroid engrafman izlemi planlanır.

Uyumsuzluk	Örnek	Mekanizma	Başlıca klinik sonuç
Majör	Donör A, alıcı O	Alıcının anti-A veya anti-B antikorları donör eritroid hücrelerini hedefler.	Gecikmiş eritroid engrafman, saf eritroid aplazi
Minör	Donör O, alıcı A	Donör kaynaklı antikorlar veya lenfositler alıcı eritrositlerini hedefler.	Hemoliz, passenger lymphocyte sendromu
Çift yönlü	Donör A, alıcı B	Majör ve minör uyumsuzluk mekanizmaları birlikte bulunur.	Her iki yöne ait hemolitik ve eritroid komplikasyonlar

Greft Kaynağı

Periferik kan kök hücresi daha yüksek CD34 pozitif ve T hücre dozu, daha hızlı hematopoietik toparlanma ve daha belirgin GVL etkisi sağlayabilir; buna karşılık kronik GVHD riski daha yüksektir. Kemik iliği daha düşük T hücre yükü ve daha düşük kronik GVHD riski ile ilişkilidir, ancak engrafman daha yavaş olabilir. Yeterli hücre dozu ve hızlı engrafmanın öncelikli olduğu durumlarda periferik kan; kronik GVHD yükünü azaltmanın öncelikli olduğu hastalarda ve deneyimli PTCy programlarında kemik iliği öne çıkabilir.

Malign ve Malign Olmayan Hastalıklarda Önceliklerin Farkı

Genç donörün avantajı miyeloid malignitelerde daha belirgin görünmektedir. Buna karşılık GVL etkisinin temel hedef olmadığı ağır aplastik anemi, Fanconi anemisi, talasemi, orak hücre hastalığı ve primer immün yetmezlikler gibi malign olmayan hastalıklarda HLA uyumu ve immünolojik uygunluk daha fazla ağırlık taşır. Bu grupta kalıcı engrafman, greft reddinin önlenmesi, GVHD'nin en aza indirilmesi ve geç dönem toksisitenin azaltılması önceliklidir. Donör yaşı önemini korusa da tam uyumlu kardeş donörü yalnızca daha yaşlı olduğu için akraba dışı bir donörle değiştirmek genellikle uygun değildir.

Bütüncül Donör Seçim Algoritması

Adım	Değerlendirme	Karar ilkesi
1	Nakil aciliyeti	Hastalık kontrolü kaybedilmeden nakle ulaşılabiliyor mu? Acil durumda hazır haploidentik veya MMUD seçeneğini erken değerlendir; acil değilse MSD ve MUD adaylarını birlikte karşılaştır.
2	İmmünolojik uygunluk	HLA uyumunu ve kabul edilebilir uyumsuzluk düzeyini belirle. HLA uyumsuz adaylarda donöre karşı DSA'yı değerlendir.
3	Donör kalitesi ve erişim	Donör yaşını ve sağlığını, yeterli hücre dozu teminini ve erişim süresini birlikte değerlendir.
4	Platform ve merkez deneyimi	GVHD profilaksisi ve merkezin deneyimi, haploidentik ve MMUD seçeneklerinin güvenli kullanımını belirler.
5	Son ayrıştırıcılar	Yakın adaylar arasında CMV serostatusu, cinsiyet ve parite, greft kaynağı ve ABO uyumunu değerlendir.

Sonuç

MSD güçlü bir referans donör olmaya devam etmektedir; ancak her hasta için otomatik olarak ilk seçenek değildir. Genç ve sağlıklı donör, özellikle miyeloid malignitelerde önemli bir prognostik avantaj sağlayabilir. PTCy, haploidentik ve MMUD donörlerin daha erken değerlendirilmesine olanak tanımış; bununla birlikte donörler arasındaki biyolojik ve immünolojik farkları ortadan kaldırmamıştır. En doğru seçim, HLA uyumu ile birlikte donör yaşını, DSA'yı, greft sağlama kapasitesini, hastalığın aciliyetini, erişim süresini ve merkezin kullandığı GVHD profilaksi platformunu bütüncül biçimde değerlendiren seçimdir. Donör seçimindeki paradigma, "en uyumlu donörden" "bu hasta için en uygun ve zamanında erişilebilir donöre" doğru değişmektedir.

Kısaltmalar

AML: akut miyeloid lösemi; CMV: sitomegalovirüs; CR1: birinci tam remisyon; DFS: hastalıksız sağkalım; DSA: donöre özgü anti-HLA antikoru; EFS: olaysız sağkalım; GRFS: GVHD'siz ve relapssız sağkalım; GVHD: graft-versus-host hastalığı; GVL: graft-versus-leukemia; HLA: insan lökosit antijeni; MDS: miyelodisplastik sendrom; MMUD: HLA uyumsuz akraba dışı donör; MRD: tam uyumlu akraba donör; MSD: tam uyumlu kardeş donör; MUD: tam uyumlu akraba dışı donör; NRM: relaps dışı mortalite; OS: genel sağkalım; PTCy: post-transplant siklofosfamid; TCI: transplant conditioning intensity.

Kaynaklar

1. Jimenez Jimenez AM, Spellman SR, Politikos I, et al. Allogeneic hematopoietic cell donor selection: contemporary guidelines from the NMDP/CIBMTR. Transplant Cell Ther. 2025;31(12):973-988. doi:10.1016/j.jtct.2025.07.004.

2. Guru Murthy GS, Kim S, Hu ZH, et al. Relapse and disease-free survival in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation using older matched sibling donors vs younger matched unrelated donors. JAMA Oncol. 2022;8(3):404-411. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6846.

3. Abid MB, et al. Impact of donor age on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in older patients with acute myeloid leukemia. Transplant Cell Ther. 2023;29:578.e1-578.e9. doi:10.1016/j.jtct.2023.06.020.

4. Piemontese S, Labopin M, Choi G, et al. Older MRD vs younger MUD in patients older than 50 years with AML in remission using post-transplant cyclophosphamide. Leukemia. 2024;38:2016-2022. doi:10.1038/s41375-024-02359-8.

5. Schetelig J, et al. Young unrelated donors confer a survival advantage for patients with myeloid malignancies compared to older siblings. Leukemia. 2025;39:2523-2532. doi:10.1038/s41375-025-02724-1.

6. Mehta RS, Saliba RM, Rondon G, et al. Haploidentical vs HLA-matched sibling donor HCT with PTCy prophylaxis: donor age and HLA factors. Blood Adv. 2024;8:5306-5314.

7. Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. N Engl J Med. 2023;388:2338-2348. doi:10.1056/NEJMoa2215943.

8. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The EBMT consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53:521-534. doi:10.1038/s41409-017-0062-8.

9. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. Blood. 2019;134:924-934.

10. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2017;377:2433-2444.

11. Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Med Hemother. 2016;43:3-12.

12. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:1152-1158.

13. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. N Engl J Med. 2012;367:1487-1496. doi:10.1056/NEJMoa1203517.

14. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham: Springer; 2024.

15. EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. Donor selection recommendations. 2026.

Relaps/Refrakter B-ALL Hastalarında İnotuzumab Ozogamisin ile Allojenik Kök Hücre Nakline Köprü

Süleyman Arslan, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Soykan Biçim, Ahmet Kaya, Haluk Şeker

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Kemik İliği Nakli Ünitesi, Malatya

Amaç: Relaps/refrakter B hücreli akut lenfoblastik lösemili (R/R B-ALL) erişkinlerde inotuzumab ozogamisin (InO) sonrası yanıtı, allojenik kök hücre nakline geçişi, toksisiteyi ve kısa dönem sağkalımı değerlendirmek.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli seriye 2021–2025 döneminde InO alan 19 erişkin R/R B-ALL hastası dahil edildi. Tam remisyon/eksik hematolojik iyileşmeyle tam remisyon (CR/CRi), ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD), nakle geçiş, derece 3–4 toksisite, nakil sonrası VOD/SOS ve genel sağkalım değerlendirildi. Medyan takip dört aydı (1–13 ay).

Bulgular: Medyan yaş 35 (18–73) yıl, önceki allojenik nakil öyküsü 11/19 (%58) ve başlangıç kemik iliği blast oranı medyan %90'dı. On hastada CR/CRi elde edildi (10/19; %52,6); yanıtlı hastaların tamamında MRD negatifliği bildirildi (10/10). Yanıtların dokuzu ilk kürde görüldü. Altı hasta nakle geçti (yanıtlılarda 6/10; %60, tüm kohortta 6/19; %31,6). Tüm nakiller azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimiyle yapıldı; nakil sonrası VOD/SOS bir hastada görüldü (1/6; %16,7). Derece 3–4 hematolojik, enfeksiyöz ve hepatik toksisite oranları sırasıyla %47,4, %42,1 ve %26,3'tü. Medyan genel sağkalım dört ay, altı aylık genel sağkalım %25,3'tü. On dört ölümün sekizi sepsis/erken enfeksiyon ile ilişkilendirildi.

Sonuç: InO, bu yüksek riskli kohortta derin yanıt sağladı ve yanıtlı hastaların %60'ı allojenik nakle ulaşabildi. Erken enfeksiyon ilişkili ölüm ve nakil sonrası hepatik risk, klinik sonuçların önemli bileşenleriydi. Küçük örneklem, kısa takip ve retrospektif tasarım sonuçların genellenmesini sınırlar.

Anahtar kelimeler: relaps/refrakter B-ALL, inotuzumab ozogamisin, allojenik kök hücre nakli, MRD, VOD/SOS

Hematolojik Malignite Hastalarında Nütrisyon

Doç. Dr. Neslihan Kayahan Satış

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Geriatri Kliniği

Hematolojik malignitelerde nütrisyon bozukluğu, yalnızca yetersiz enerji alımı veya düşük vücut ağırlığı ile tanımlanabilecek basit bir klinik durum değildir; vücut kompozisyonundaki değişiklikler, kas kütlesi ve fonksiyon kaybı, yetersiz veya dengesiz besin alımı ve hastalıkla ilişkili metabolik değişikliklerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Bu nedenle nütrisyonel riskin fenotipi her zaman "zayıf hasta" şeklinde ortaya çıkmamakta, özellikle normal veya yüksek vücut ağırlığına sahip bireylerde de belirgin kas kaybı ve metabolik kırılganlık görülebilmektedir. Hematolojik malignitelerde malnütrisyonun görülme sıklığı kullanılan tarama veya tanı yöntemine, hastalığın tipine, tedavi yoğunluğuna ve hasta popülasyonuna göre önemli ölçüde değişmektedir. Hastanede yatan hematoloji-onkoloji hastalarında malnütrisyon prevalansının %47,7'ye ulaşabildiği, hematolojik malignite nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda NRS-2002 ile yüksek nütrisyonel riskin yaklaşık %82 oranında saptanabildiği ve GLIM kriterleri ile tanımlanan malnütrisyonun yaklaşık dörtte bir oranında görülebildiği bildirilmiştir. Yaşlı hematolojik malignite hastalarında da nütrisyonel risk ve yerleşmiş malnütrisyon önemli bir sıklıkta görülmekte ve kötü sağlık durumu, sistemik inflamasyon ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Malnütrisyonun klinik önemi yalnızca vücut ağırlığındaki azalma ile sınırlı olmayıp enfeksiyon, fonksiyonel gerileme, hastanede kalış süresinde uzama, tedavi toksisitesi, yaşam kalitesinde bozulma ve mortalite gibi çok sayıda sonlanımla ilişkilidir. Özellikle hematolojik malignitelerde nütrisyonel durumun hastalığın başlangıcından itibaren değerlendirilmesi, tedavi sürecindeki değişimlerin izlenmesi ve gerektiğinde erken müdahale edilmesi klinik bakımın önemli bir parçasıdır. Bu yaklaşım, nütrisyonu tedavinin yalnızca destekleyici bir unsuru olmaktan çıkararak tedavi toleransı ve fonksiyonel kapasitenin korunmasına yönelik bütüncül bakımın bir bileşeni haline getirmektedir.

Hematolojik malignitelerde nütrisyon bozukluğunun etiyolojisi çok faktörlüdür ve hastalığın biyolojisi ile tedavinin oluşturduğu stresin birbirini tamamlayan etkileri sonucunda gelişir. Tümör yükü, sistemik inflamasyon ve metabolik yeniden programlanma enerji tüketimini ve katabolik süreçleri artırırken, iştah azalması ve besin alımındaki düşüş bu süreci daha da hızlandırmaktadır. Kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, kortikosteroidler, immünoterapiler, hücresel tedaviler ve özellikle hematopoietik kök hücre nakli ile ilişkili rejimler gastrointestinal toksisite, mukozit, bulantı-kusma, diyare, disfaji, tat-koku değişiklikleri ve erken doyma gibi mekanizmalar üzerinden oral alımı bozabilmektedir. Bu süreçte azalmış oral alım, artmış metabolik stres ve fiziksel aktivitedeki azalma birlikte kas kaybı ve fonksiyonel gerilemeye yol açmakta; inflamasyon, anabolik direnç, gastrointestinal hasar ve immün-metabolik stres malnütrisyonu yalnızca kalori açığı olmaktan çıkaran temel bileşenleri oluşturmaktadır. Dolayısıyla aynı hastanın nütrisyonel problemi hastalığın tanı döneminde, aktif antineoplastik tedavi sırasında, yoğun kemoterapi veya HSCT döneminde ve tedavi sonrası izlemde birbirinden farklı özellik gösterebilmektedir. Düşük kas kütlesi hematolojik

malignitelerde tedavi sonuçları açısından özellikle önemlidir; mevcut meta-analizlerde düşük iskelet kası kütlesi daha kötü genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve non-relaps mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, düşük kas kütlesinin kanser tedavisi sırasında toksisite riskini artırabildiği ve tedaviye bağlı doz sınırlayıcı komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle nütrisyon değerlendirmesinde yalnızca kilo ve beden kitle indeksine odaklanmak yerine antropometrik ölçümler, el kavrama gücü, fiziksel performans ve mümkün olduğunda BIA, DXA, ultrasonografi veya rutin BT/MRG görüntülerinden elde edilen kas ölçümleri birlikte değerlendirilmelidir.

Nütrisyonel yaklaşımın ilk basamağı, hastanın nütrisyonel riskinin sistematik olarak belirlenmesi ve risk saptanan bireylerde ayrıntılı değerlendirme yapılmasıdır. Bununla birlikte bütün hasta grupları için tek bir tarama aracının yeterli olmadığı; kullanılacak yöntemin yaş, bakım ortamı, hastalık özellikleri ve taramanın amacına göre belirlenmesi gerektiği unutulmamalıdır. NRS-2002, MUST ve MNA/MNA-SF klinik pratikte sık kullanılan araçlar olup özellikle yaşlı hastalarda MNA/MNA-SF, hastanede yatan hastalarda ise NRS-2002 gibi araçlar pratik avantaj sağlamaktadır. PG-SGA ise hastanın kilo değişimi, besin alımı, semptom yükü ve fiziksel bulgularını birlikte değerlendirmesi nedeniyle özellikle kanser hastalarında nütrisyonel problemin yalnızca “ne kadar yediği” değil, “neden yiyemediği ve neye müdahale edilmesi gerektiği” sorularına yanıt vermesi açısından değerlidir. Tarama sonrasında malnütrisyon tanısının konulmasında GLIM yaklaşımı kullanılabilir; GLIM tanısı en az bir fenotipik kriter ile en az bir etiyolojik kriterin birlikte bulunmasına dayanmakta ve malnütrisyonun şiddetinin fenotipik kriterler üzerinden derecelendirilmesini sağlamaktadır..

Nütrisyon tedavisinde temel hedef yalnızca vücut ağırlığını artırmak değil; kas kütlesini, fiziksel fonksiyonu, tedavi toleransını ve yaşam kalitesini korumaktır. Genel olarak kanser hastalarında enerji gereksiniminin yaklaşık 25–30 kcal/kg/gün düzeyinde planlanması ve protein alımının en az 1 g/kg/gün olacak şekilde, hastalığın ve klinik durumun özelliklerine göre yaklaşık 1,2–1,5 g/kg/gün düzeylerine çıkarılması önerilmektedir; ciddi hastalık ve belirgin katabolik durumlarda daha yüksek protein hedefleri bireysel olarak değerlendirilebilir. Enerji ve protein gereksiniminin belirlenmesinde mümkün olduğunda klinik değerlendirme, gerçek besin alımı, kilo değişimi ve fiziksel aktivite birlikte ele alınmalı; indirekt kalorimetriye erişimin bulunmadığı durumlarda uygun tahmin denklemleri kullanılmalıdır. Oral alımı sürdürülebilen hastalarda ilk tercih, bireyselleştirilmiş diyet danışmanlığı, enerji ve protein yoğun öğünler, küçük ve sık öğünler, protein ekleme stratejileri ve semptomlara göre besinlerin kıvamı, sıcaklığı, aroması ve içeriğinin düzenlenmesidir. Mukozit, oral ağrı, bulantı-kusma, diyare veya konstipasyon, disfaji, erken doyma, ağrı, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi semptomlar tedavi edilmeden yalnızca nütrisyon reçetesi oluşturulmasının yeterli olmayacağı unutulmamalıdır. Oral alımın gereksinimleri karşılamadığı durumlarda oral nütrisyon solüsyonları, enerji ve protein yoğunluğu, hacmi, osmolaritesi, lif içeriği, aroma özellikleri ve eşlik eden hastalıklara uygunluğu dikkate alınarak seçilmelidir. Enteral yol, gastrointestinal sistem fonksiyonel olduğu halde oral alımın yetersiz kaldığı, uzun süreli yetersiz alım beklendiği veya tedaviye bağlı semptomların oral alımı belirgin biçimde bozduğu durumlarda tercih edilmesi gereken fizyolojik yoldur; yalnızca enerji ve protein

sağlamakla kalmayıp bağırsak bariyeri, mikrobiyota ve immün homeostaz açısından da önem taşır. Enteral yolun mümkün, güvenli veya yeterli olmadığı ağır mukozit, ileus, inatçı kusma, ciddi malabsorpsiyon, yüksek debili diyare veya gastrointestinal yetmezlik gibi durumlarda ise parenteral nütrisyon gündeme gelmelidir. Bu yaklaşım, parenteral nütrisyonun rutin kemoterapi desteği olarak değil, oral ve enteral yolların yetersiz veya kullanılamadığı seçilmiş hastalarda uygulanan medikal nütrisyon tedavisi olarak konumlandırılmasını sağlar.

Hematolojik malignitelerde nütrisyon yönetiminin önemli özel alanlarından biri nötropeni döneminde beslenme yaklaşımıdır. Tarihsel olarak enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla uygulanan katı nötropenik diyetlerde çiğ meyve ve sebzeler başta olmak üzere çeşitli gıdaların kısıtlanması, ancak bu yaklaşımın enfeksiyonları ve mortaliteyi azaltmadığına ilişkin çalışmaların artmasıyla yeniden tartışılmaya başlanmıştır. 2026 yılında yayımlanan faz III randomize non-inferiority çalışmasında HSCT uygulanan veya akut lösemi nedeniyle yoğun tedavi alan hastalarda taze meyve ve sebzeleri içeren daha liberal bir diyet ile nötropenik diyet karşılaştırılmış ve çalışma sonuçları nötropenik diyetin rutin kullanımına ilişkin yaklaşımın yeniden değerlendirilmesine katkı sağlamıştır. Aynı dönemde yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizde 15 çalışma ve 4.320 hasta değerlendirilmiş; genel popülasyonda majör enfeksiyonlar, pnömoni, diyare veya mortalite açısından belirgin bir fark gösterilmemiş, ancak hematolojik malignite/HSCT hastalarını içeren randomize çalışma alt grubunda bakteriyemi veya fungemi açısından nötropenik diyet lehine bir sinyal bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle yoğun kemoterapi, HSCT veya uzamış ve derin nötropeni gibi yüksek riskli durumlarda beslenme kısıtlamalarının hastanın enfeksiyon riski ve tedavi bağlamına göre bireyselleştirilmesi uygun görünmektedir. Bunun ortak paydasını ise aşırı gıda kısıtlamasından ziyade güvenli gıda uygulamaları oluşturmaktadır; el hijyeni, çiğ et ve diğer gıdalar için çapraz kontaminasyonun önlenmesi, meyve ve sebzelerin uygun şekilde yıkanması, et-yumurta-balık ürünlerinin yeterince pişirilmesi, pastörize ürünlerin kullanılması, soğuk zincirin korunması ve yüksek riskli çiğ ürünlerden kaçınılması temel önlemlerdir. HSCT sonrasında gastrointestinal GVHD geliştiğinde ise nütrisyon yönetimi daha da karmaşık hale gelmekte, oral/enteral yolun tolere edildiği ölçüde korunması ve ağır gastrointestinal tutulum, yüksek debili diyare veya ciddi malabsorpsiyon gibi durumlarda geçici parenteral nütrisyonun değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Özellikle gastrointestinal sistem fonksiyonel olduğu sürece enteral beslenmenin bağırsak bariyeri ve mikrobiyota üzerindeki potansiyel yararları nedeniyle rutin “bowel rest” yaklaşımının yerine toleransa dayalı oral/enteral beslenmenin sürdürülmesi ön plana çıkmaktadır. Glutamin, arginin, omega-3 yağ asitleri ve probiyotikler gibi immünomodülatör veya fonksiyonel desteklerin ise biyolojik olarak ilgi çekici olmalarına rağmen hematolojik malignite ve özellikle HSCT popülasyonunda rutin kullanımlarını destekleyecek tutarlı klinik sonlanım kanıtları bulunmadığından bireysel klinik bağlam dışında standart yaklaşımın parçası olarak kabul edilmemeleri gerekmektedir.

Hematolojik malignitelerde nütrisyon bozukluğu; hastalık biyolojisi, inflamasyon, tedavi toksisitesi, gastrointestinal fonksiyon, kas kaybı ve fonksiyonel kapasitenin kesişiminde yer alan dinamik bir klinik durumdur. Erken tarama, GLIM ile uygun tanısal

değerlendirme, semptomların etkin yönetimi ve oral, enteral veya parenteral desteğin doğru zamanda uygulanması tedavi sürecinin ayrılmaz parçaları olarak ele alınmalıdır. Özellikle yaşlı ve yoğun tedavi alan hastalarda nütrisyon değerlendirmesinin kas kütlesi ve fonksiyon ile birlikte yürütülmesi ve tedavi boyunca tekrarlanması önem taşımaktadır. Gelecekte hematolojik malignitenin tipi, tedavi yoğunluğu, HSCT/hücresel tedavi süreci ve bireysel metabolik-fonksiyonel özellikleri dikkate alan daha kişiselleştirilmiş nütrisyon stratejileri, hematolojik kanser bakımının önemli bileşenlerinden biri olacaktır.

Kaynaklar

Baumgartner, A., & Schuetz, P. (2024). Nutritional support. In A. Sureda, S. Corbacioglu, R. Greco, et al. (Eds.), The EBMT handbook: Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies (8th ed.). Springer.

Calleja Fernández, A., Pintor de la Maza, B., Vidal Casariego, A., Villar Taibo, R., López Gómez, J. J., Cano Rodríguez, I., & Ballesteros Pomar, M. D. (2015). Food intake and nutritional status influence outcomes in hospitalized hematology-oncology patients. Nutrición Hospitalaria, 31(6), 2598–2605.

Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. Clinical Nutrition, 38(1), 1–9.

Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., et al. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, 48(1), 16–31.

Eglseer, D., Seymann, C., Lohrmann, C., & Hoedl, M. (2020). Nutritional problems and their non-pharmacological treatment in adults undergoing haematopoietic stem cell transplantation—A systematic review. European Journal of Cancer Care, 29(6), e13298.

Feinberg, J., Nielsen, E. E., Korang, S. K., Halberg Engell, K., Nielsen, M. S., Zhang, K., et al. (2017). Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk: A systematic review and meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 5, CD011598.

Jahns, L., Hübner, J., Mensger, C., & Mathies, V. (2025). A neutropenic diet in haemato-oncological patients receiving high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. Nutrients, 17(5), 768.

Jensen, G. L., Cederholm, T., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 43(1), 32–40.

Laviano, A., Di Lazzaro, L., & Koverech, A. (2018). Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. Proceedings of the Nutrition Society, 77(4), 388–393.

McGee, R. D., Leggett, A., Kelly, D. L., et al. (2026). Randomized noninferiority trial of a liberalized diet versus the neutropenic diet in hematopoietic stem-cell transplant patients and patients with acute leukemia. Journal of Clinical Oncology, 44, 300–310.

Muscaritoli, M., Arends, J., Bachmann, P., Baracos, V., Barthelemy, N., Bertz, H., et al. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. Clinical Nutrition, 40(5), 2898–2913.

Newman, R., Rozga, M., Handu, D., Fuchs-Tarlovsky, V., Fay, L., Robien, K., et al. (2025). Effectiveness of nutrition support in adults with hematologic cancers: A systematic review and meta-analysis. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.

Roeland, E. J., Bohlke, K., Baracos, V. E., Bruera, E., Del Fabbro, E., Dixon, S., et al. (2020). Management of cancer cachexia: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology, 38(21), 2438–2453.

Stauder, R., Augschoell, J., Hamaker, M. E., & Koinig, K. A. (2020). Malnutrition in older patients with hematological malignancies at initial diagnosis—Association with impairments in health status, systemic inflammation and adverse outcome. HemaSphere, 4(1), e332.

Yang, M., Zhong, X., He, Y., Dai, Y., Zhou, Q., Liang, W., et al. (2026). Pathophysiology, evaluation, and management of malnutrition in hematologic malignancies: A comprehensive review. Frontiers in Nutrition, 13, 1777896.

Yilmaz, M., Atilla, F. D., Sahin, F., & Saydam, G. (2020). The effect of malnutrition on mortality in hospitalized patients with hematologic malignancy. Supportive Care in Cancer, 28(3), 1441–1448.

Anabtawi, N. M., Pasala, M. S., Grimshaw, A. A., Kharel, P., Bal, S., Godby, K., et al. (2024). Low skeletal muscle mass and treatment outcomes among adults with haematologic malignancies: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 15(3), 1084–1093.

Zama, D., Gori, D., Muratore, E., et al. (2021). Enteral versus parenteral nutrition as nutrition support after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. Transplantation and Cellular Therapy, 27(2), 180.e1–180.e9.

Andersen, S., Kennedy, G., & Banks, M. (2015). A randomised controlled comparison of enteral versus parenteral nutritional support post allogeneic haematopoietic cell transplantation. Clinical Nutrition ESPEN, 10(3), e102–e106.

Roeland, E. J., Bohlke, K., Baracos, V. E., Smith, T. J., & Loprinzi, C. L. (2023). Cancer cachexia: ASCO guideline rapid recommendation update. Journal of Clinical Oncology, 41(25), 4178–4179.

Ueshima, J., et al. (2023). Nutritional counseling for patients with incurable cancer: Systematic review and meta-analysis. Clinical Nutrition, 42(2), 227–234.

Mello, A. T., Borges, D. S., de Lima, P. L., Pessini, J. P., Kammer, P. V., & Trindade, E. B. S. M. (2021). Effect of oral nutritional supplements with or without nutritional counselling on mortality, treatment tolerance and quality of life in head-and-neck cancer patients receiving (chemo)radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition, 125(5), 530–547.

Kronik Lenfositik Lösemide Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Abdülkadir Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (BTKi) ve BCL2 inhibitörü venetoklaksın kronik lenfositik lösemi (KLL) tedavisinde birinci ve ikinci basamakta standart hale gelmesi, allojenik hematopoetik kök hücre naklinin (allo-HKHN) tedavi algoritmasındaki yerini önemli ölçüde daraltmıştır. Ancak yolak inhibitörleri nakli ortadan kaldırmamış; nakli daha seçici, daha zamanlı ve daha güvenli hale getirmiştir. Allo-HKHN, hedefe yönelik ajanlar çağında bile KLL'de küratif potansiyeli olan tek seçenek olma özelliğini korumaktadır (1,2).

Tüm farmakolojik seçenekleri tükenmiş, gerçek çift-refrakter KLL'de müdahalesiz tahmini sağkalım 4-6 ay düzeyindedir (2). Buna karşılık yeni ajan maruziyeti sonrasında nakledilen 65 hastalık bir seride 24. ayda progresyonsuz sağkalım (PFS) %63, genel sağkalım (OS) %81 ve nakle bağlı olmayan mortalite (NRM) %13 olarak bildirilmiştir (3).

Endikasyonlar ve zamanlama

Güncel önerilere göre allo-HKHN için üç endikasyon grubu kabul görmektedir:

1. Kovalent/non-kovalent BTKi ve venetoklaks temelli tedaviye ardışık dirençli çift-sınıf dirençli hastalık

2. Yalnızca bir sınıfa dirençli olmakla birlikte TP53 delesyonu/mutasyonu veya kompleks karyotip taşıyan yüksek riskli hastalık

3.KLL basamağından bağımsız olarak eşlik eden miyelodisplastik sendrom veya tedaviye bağlı miyeloid neoplazi. Klonal ilişkili RT de KLL evresinden bağımsız ayrı bir endikasyondur (2,4).

NCCN v1.2027 kılavuzu, BTKi ve BCL2 inhibitörü sonrası relaps/refrakter hastalıkta önemli komorbiditesi olmayan hastada allo-HKHN'nin düşünülebileceğini belirtmekte; aynı basamakta klinik çalışma, lisokabtajen maraleusel (liso-cel) ± ibrutinib ve pirtobrutinib seçeneklerini sıralamaktadır. Beş veya daha fazla anomali içeren kompleks karyotip, azaltılmış yoğunluklu hazırlama (RIC) sonrası daha kötü sonuçla ilişkilidir (1,5). Birinci basamakta ve ilk remisyonda, TP53 bozukluğu varlığında dahi, allo-HKHN önerilmemektedir.

Hastalık en az bir yolak inhibitörü sınıfına refrakter hale geldiğinde hasta nakil merkezine yönlendirilmeli ve HLA tiplemesi yapılmalıdır; verici araması ikinci sınıfın başarısızlığını beklememelidir (4). Köprü tedavisinde kovalent BTKi, venetoklaks, anti-CD20 antikorlar ve pirtobrutinib kullanılabilir. BTKi altında progresyonda ilacın ani kesilmesi hızlı lenfosit artışı ve lenfadenopati büyümesiyle seyreden bir alevlenmeye yol açabilir; bu tablo PET ve biyopside RT'yi taklit edebilir. Venetoklaks titrasyonu boyunca BTKi ile örtüşen kullanım güvenlidir (1,4). Nakil öncesi kemik iliği tutulumunun ≥%20 olması haploidentik nakilde

engraftmanı olumsuz etkilemektedir (6).

Graft-versus-lösemi etkisi ve uzun dönem sonuçlar

Fludarabin/siklofosfamid (Flu/Cy) temelli RIC ile yapılan prospektif GCLLSG CLL3X çalışmasında (n=90) 4 yıllık OS %65, olaysız sağkalım (EFS) %42 ve NRM %23 bulunmuş, 17p delesyonu EFS'yi etkilememiştir. Nakil sonrası 12. ayda ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) negatif olan hastalarda 4 yıllık EFS %89'dur (10). EBMT uzun dönem kayıt analizinde ilk 5 yılı olaysız geçiren hastaların %79'u sonraki 5 yılı da olaysız geçirmiştir (11). Bu veriler sağkalım eğrisindeki platonun gerçek olduğunu, NRM'nin ise yolak inhibitörü çağında belirgin biçimde azaldığını göstermektedir (Tablo 1).

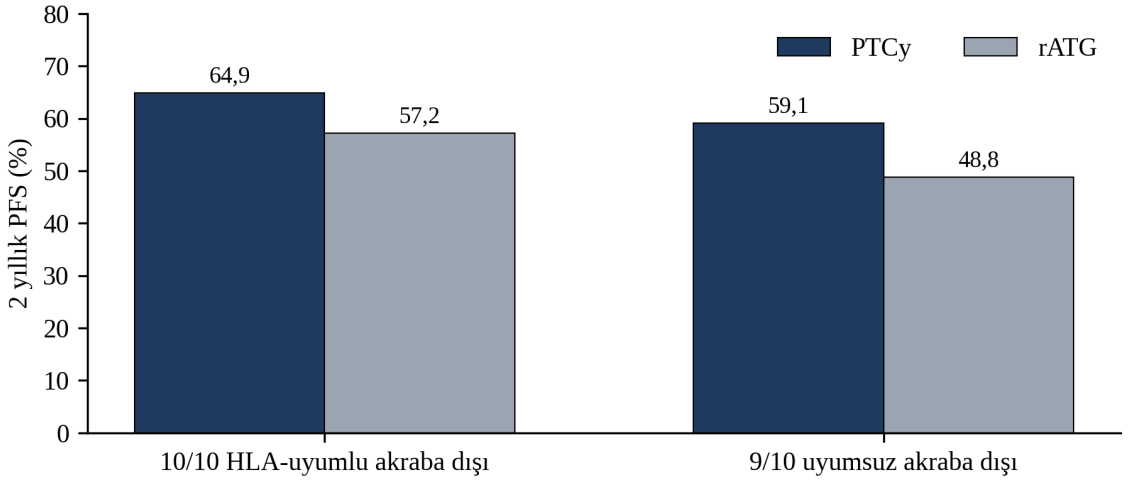
Tablo 1. KLL ve Richter transformasyonunda allo-HKHN sonuçlarını bildiren başlıca seriler

Seri	Hasta grubu	n	Başlıca sonuçlar
GCLLSG CLL3X (10)	Yüksek riskli KLL, Flu/Cy RIC	90	4 yıllık OS %65, EFS %42, NRM %23
Roeker ve ark. (3)	Yeni ajan sonrası KLL	65	24. ay OS %81, PFS %63, NRM %13
EBMT uzun dönem (11)	KLL, yolak inhibitörü öncesi dönem	Kayıt	5 yılı olaysız geçenlerde sonraki 5 yıl %79 olaysız; 10 yıllık OS %35
EBMT CMWP (12)	KLL, haploidentik nakil	117	5 yıllık OS %38, PFS %31, NRM %44
Johns Hopkins (6)	KLL, NMA haploidentik + PTCy	64	4 yıllık OS %52, PFS %37; 2 yıllık kronik GVHH %17
CIBMTR (13)	DLBCL tipi RT	118	3 yıllık OS %52, PFS %43; OS CR'de %77, dirençli hastalıkta %15
EBMT CMWP (14)	RT	66	3 yıllık OS %39, PFS %29, NRM %38

CR: tam yanıt; DLBCL: diffüz büyük B-hücreli lenfoma; EFS: olaysız sağkalım; GVHH: graft-versus-host hastalığı; NMA: non-miyeloablatif; NRM: nakle bağlı olmayan mortalite; OS: genel sağkalım; PFS: progresyonsuz sağkalım; PTCy: nakil sonrası siklofosfamid; RIC: azaltılmış yoğunluklu hazırlama; RT: Richter transformasyonu.

Verici ve kök hücre kaynağı

KLL'ye özgü bir verici kuralı bulunmamaktadır; seçimi NRM risk faktörleri (ileri yaş, düşük performans veya yüksek HCT-CI, kısmi uyumlu verici, olumsuz verici-alıcı cinsiyet kombinasyonu) ve zamanlama belirler. EBMT 2025 önerileri, lenfoid malignitelerde HLA-uyumlu kardeş, HLA-uyumlu akraba dışı ve nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) ile yapılan haploidentik nakillerin benzer sonuçlar verdiğini vurgulamaktadır (2,4). Nakil sonrası 3. ve 4. günlerde verilen siklofosfamid alloreaktif verici T hücrelerini seçici olarak elimine ederek alternatif verici kullanımını güvenli hale getirmektedir. Faz 3 BMT CTN 1703 çalışmasında PTCy/takrolimus/mikofenolat mofetil ile 1 yıllık GVHH'siz ve relapssız sağkalım %52,7'ye karşı %34,9 bulunmuştur (HR 0,64); ancak ilk yıl ölümleri arasında organ yetmezliği PTCy kolunda daha sıktır (%22,9'a karşı %10,7) (15). EBMT'nin uyumsuz akraba dışı verici analizinde (n=2123) PTCy ile 2 yıllık NRM %18'e karşı %24,9, OS %65,7'ye karşı %55,7 olmuştur (16). Periferik kan kök hücresi ile yapılan EBMT kayıt analizlerinde PTCy, hem 10/10 uyumlu hem de 9/10 uyumsuz akraba dışı vericide rATG'ye göre daha yüksek 2 yıllık PFS ile ilişkili bulunmuştur (Şekil 1) (16,17); ancak bu kohortlar KLL'ye özgü değildir. KLL'ye özgü haploidentik serilerde sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir (6,12). Periferik kan kök hücresi tercih edilen kaynaktır; akraba dışı nakilde kemik iliği ile kronik GVHH daha az, graft yetmezliği ise daha sıktır (18). Hızlı seyirli hastalıkta ve RT'de birden fazla verici tipi için paralel tarama yapılmalı; "mükemmel verici" beklenirken remisyon kaybedilmemelidir.



Şekil 1. Akraba dışı vericiden PBSC naklinde PTCy ile rATG karşılaştırması (16,17)

EBMT kayıt verileri; KLL dahil karma hematolojik malignite kohortları. PBSC: periferik kan kök hücresi; rATG: tavşan anti-timosit globulin.

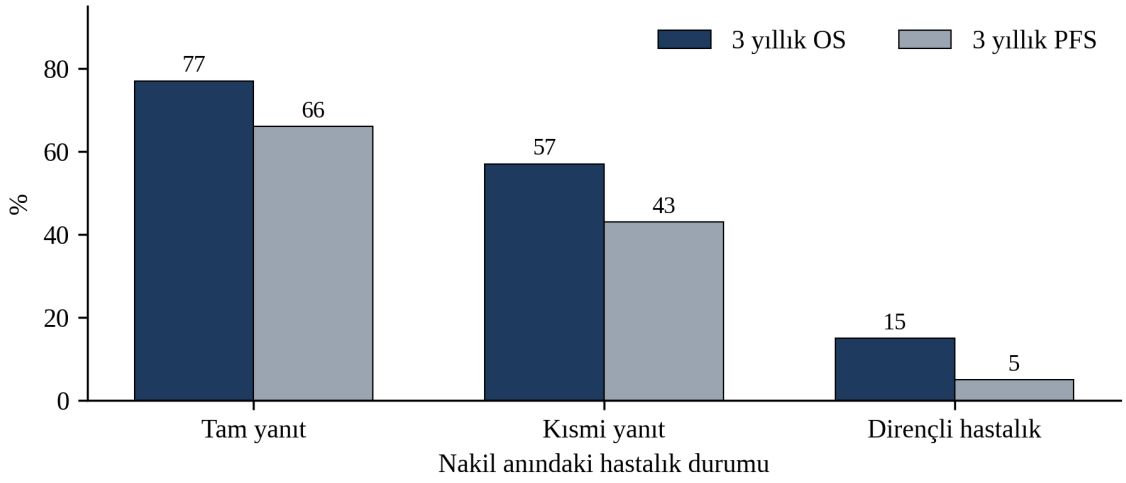
Hazırlama rejimi

Çalışma tanımlarına göre Flu/Cy platformu non-miyeloablatif sınıra yakın olmakla birlikte KLL literatüründe çoğunlukla RIC olarak raporlanmaktadır (19). KLL hastalarının ileri yaş ve kümülatif organ toksisitesi taşıyan profili nedeniyle RIC standart yaklaşımdır; miyeloablatif hazırlamanın (MAC) RIC'e üstünlüğü gösterilmemiş, meta-analiz RIC'in tercih edilmesini desteklemiştir (4,20). Sık kullanılan rejimler Flu/Cy ± ATG, fludarabin/busulfan, fludarabin/melfalan (≤140 mg/m²) ve Flu/TBI 2 Gy'dir. CLL3X çalışmasında alemtuzumab ile in vivo T-hücre deplesyonu sonuçları olumsuz etkilemiştir (10). KLL, graft-versus-lösemi etkisine en duyarlı hastalıklardan biri olduğundan asıl antilösemik etki rejimden değil bu etkiden kaynaklanır. Nakil sonrası MRD $\leq 10^{-4}$ duyarlılıkla izlenmeli, MRD pozitifliğinde immünsüpresyon azaltılmalı ve verici lenfosit infüzyonu ile preemptif müdahale yapılmalıdır (4).

Richter transformasyonunda naklin yeri

KLL seyrinde histolojik transformasyon %2-10 oranında görülür ve tanıdan itibaren medyan sağkalım 5-12 aydır. Biyopsi PET'te en yüksek SUV değerine sahip lezyona yönlendirilmelidir; ibrutinib altında gelişen RT'de SUVmax ≥10 eşiği duyarlı değildir ve SUVmax 5-10 arasında da biyopsiyle kanıtlanmış olgular bildirilmiştir (1). Klonal ilişkili RT'de medyan sağkalım 14 ay iken klonal ilişkisiz RT'de 62 aydır; klonal ilişkili hastalık allo-HKHN konsolidasyonunun asıl hedefidir (1,21).

CIBMTR analizinde (n=118) nakil anındaki yanıt sonucu belirleyen en önemli değişken bulunmuş; 3 yıllık OS nakil anında CR'de olan hastalarda %77, PR'de %57, dirençli hastalıkta %15 olmuştur (Şekil 2). Hazırlama yoğunluğu ise prognostik bulunmamıştır (13). EBMT serisinde RIC ve tedaviye duyarlı hastalık allo-HKHN sonrası daha iyi relapssız sağkalımla ilişkilendirilmiştir (22). EBMT'nin 2024 serisinde (n=66) tanıdan nakle medyan süre 6,9 ay, 3 yıllık NRM %38 ve kronik GVHH %53 olarak bildirilmiştir (14). CD19 CAR-T tedavisi RT'de ORR %63 ve CR %46 sağlamakla birlikte medyan PFS 5 aydır; CR elde edenlerde yanıt süresi 28 aya ulaşmaktadır (23). NCCN algoritmasında CAR-T ile CR elde edilen hastada allo-HKHN düşünülmekte, refrakter hastalıkta ise nakil önerilmemektedir (1). Bu nedenle RT'de allo-HKHN bir kurtarma değil konsolidasyon tedavisidir. Rejim olarak fludarabin temelli RIC ile PTCy veya ATG profilaksisi pratik tercihtir; MAC için kanıt zayıf, NRM yüksektir.



Şekil 2. DLBCL tipi RT'de nakil anındaki yanıta göre allo-HKHN sonuçları (CIBMTR, n=118) (13)

Pratik öneriler

Birinci yolak inhibitörü sınıfında başarısızlıkta hasta nakil merkezine yönlendirilmeli ve HLA tiplemesi yapılmalıdır.

Nakle kontrol altındaki hastalıkla girilmeli; NRM riski HCT-CI veya EBMT risk skoru ile hesaplanmalıdır.

Uygun MSD/MUD zamanında bulunamıyorsa haploidentik veya uyumsuz akraba dışı verici ile PTCy tercih edilebilir.

Fludarabin temelli RIC standart yaklaşımdır; nakil sonrası MRD izlemi ve immün modülasyon tedavinin parçasıdır.

RT'de HLA tiplemesi klonalite testiyle aynı gün başlatılmalı, nakil yalnız yanıt elde edilen hastada planlanmalıdır.

Sonuç

2026 itibarıyla KLL'de allo-HKHN, hedefe yönelik ajanların başarısız olduğu veya biyolojik olarak yüksek riskli dar bir hasta grubuna yönelmiş, seçici ancak vazgeçilmez bir tedavi seçeneğidir. PTCy temelli yaklaşımlar verici erişimini genişletmiş, RIC rejimleri hem KLL'de hem RT'de baskın yaklaşım haline gelmiştir. RT'de allo-HKHN, klonal ilişkili hastalıkta ve nakil öncesi yanıt sağlandığında ulaşılabilir en yüksek küratif potansiyele sahip yaklaşımdır. Tüm kararlar deneyimli bir KLL/nakil konseyi tarafından hasta bazında bireyselleştirilmelidir.

Kaynaklar

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2027. 2026. nccn.org

2. Greco, R. · Ruggeri, A. · McLornan, D.P. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations Bone Marrow Transplant. 2025; 60:1499-1525

3. Roeker, L.E. · Dreger, P. · Brown, J.R. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents Blood Adv. 2020; 4:3977-3989

4. Schetelig, J. · Dreger, P. Chronic lymphocytic leukemia. In: Sureda, A. (ed). The EBMT Handbook, 8th ed. Springer; 2024. Chapter 85

5. Jaglowski, S.M. · Ruppert, A.S. · Heerema, N.A. Complex karyotype predicts for inferior outcomes following reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for chronic lymphocytic leukaemia Br J Haematol. 2012; 159:82-87

6. Allogeneic haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia (Johns Hopkins) Biol Blood Marrow Transplant. 2020

7. Mato, A.R. · Woyach, J.A. · Brown, J.R. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia N Engl J Med. 2023; 389:33-44

8. Siddiqi, T. · Maloney, D.G. · Kenderian, S.S. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004) Lancet. 2023; 402:641-654

9. Wierda, W.G. ve ark. Lisocabtagene maraleucel combined with ibrutinib for relapsed/refractory CLL/SLL: TRANSCEND CLL 004 Blood. 2024; 144(Suppl 1):887

10. Dreger, P. · Döhner, H. · Ritgen, M. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial Blood. 2010; 116:2438-2447

11. van Gelder, M. · de Wreede, L.C. · Bornhäuser, M. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the EBMT Bone Marrow Transplant. 2017; 52:372-380

12. EBMT Chronic Malignancies Working Party. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia Bone Marrow Transplant. 2018; doi:10.1038/s41409-017-0023-2

13. Herrera, A.F. · Ahn, K.W. · Litovich, C. Autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma-type Richter syndrome Blood Adv. 2021; 5:3528-3539

14. Guièze, R. ve ark. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Richter transformation: a retrospective study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant. 2024; 59:950-956

15. Bolaños-Meade, J. · Hamadani, M. · Wu, J. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis N Engl J Med. 2023; 388:2338-2348

16. Penack, O. ve ark. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as GVHD prophylaxis in mismatched unrelated stem cell transplantation Blood Cancer J. 2024; 14:45

17. Penack, O. ve ark. ATG or post-transplant cyclophosphamide to prevent GVHD in matched unrelated stem cell transplantation? Leukemia. 2024; 38:1156-1163

18. Anasetti, C. · Logan, B.R. · Lee, S.J. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors N Engl J Med. 2012; 367:1487-1496

19. Bacigalupo, A. · Ballen, K. · Rizzo, D. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15:1628-1633

20. Kharfan-Dabaja, M.A. · El-Asmar, J. · Awan, F.T. Reduced-intensity conditioning is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2018; 11:53-64

21. Rossi, D. · Spina, V. · Deambrogi, C. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation Blood. 2011; 117:3391-3401

22. Cwynarski, K. · van Biezen, A. · de Wreede, L. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the EBMT J Clin Oncol. 2012; 30:2211-2217

23. Kittai, A.S. · Bond, D. · Huang, Y. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for Richter transformation: an international, multicenter, retrospective study J Clin Oncol. 2024; 42:2071-2079

Hodgkin Lenfoma ve Nakil 2026

Dr Mehmet Bakırtaş

T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Tekirdağ.

1. Genel Yaklaşım ve Otolog naklin yeri

Bu sunumda ; yeni ilaçların Hodgkin lenfomada nakil ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmadığı, ancak tedavi sıralamasını ve nakle uygun hasta seçimini değiştirdiği tartışılmaktadır.Nükseden veya tedaviye dirençli klasik Hodgkin lenfomada, kurtarma tedavisini izleyen yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli temel yaklaşımdır. Tarihsel çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında uzun süreli hastalık kontrolü sağlanırken, primer refrakter hastalık ve erken nüks daha olumsuz sonuçlarla ilişkilidir.[1]

Brentuksimab vedotin (BV) ve PD-1 inhibitörleri, kurtarma tedavisinde daha erken basamaklara taşınmıştır. Özellikle PD-1 inhibitörü ile kemoterapi kombinasyonlarının nakil öncesi yanıtı ve nakil sonuçlarını iyileştirmektedir. Bununla birlikte farklı hasta gruplarından elde edilen yanıt, progresyonsuz sağkalım ve kür oranları aynı kavramlar değildir ve doğrudan birbirinin yerine kullanılamaz.

2. Otolog Nakil Sonrası İdame

Nakil sonrası idamenin temel gerekçesi, yüksek riskli hastalarda nüks veya progresyonu azaltmaktır.Risk özellikleri arasında primer refrakterlik, erken nüks, ekstranodal hastalık, B semptomları, birden fazla kurtarma tedavisi gereksinimi ve nakil öncesinde yetersiz yanıt yer alır.

En önemli kanıt, AETHERA çalışmasında BV konsolidasyonu ile beş yıllık progresyonsuz sağkalımın %59, plasebo ile %41 olmasıdır. Bu bulgu, yüksek riskli hastalarda BV kullanımını destekler.[2,3]

3. Otolog Nakil Sonrası Nüks ve PD-1 inhibitörleri

Nivolumab ve pembrolizumab, otolog nakil sonrası nükste önemli seçeneklerdir. Bununla birlikte yüksek başlangıç yanıtı, bütün hastalarda kalıcı remisyon anlamına gelmez.

CheckMate-205 uzun dönem verilerinde nivolumab ile medyan progresyonsuz sağkalım 15,1 ay, beş yıllık progresyonsuz sağkalım %17,9 ve beş yıllık genel sağkalım %71,4'tür.[4] KEYNOTE-087'de pembrolizumab ile genel yanıt oranı %71,4, tam yanıt oranı %27,6 olarak verilir. Beş yıllık progresyonsuz sağkalım %14,2, genel sağkalım %70,7'dir.[5]

Yanıtın derinliği belirleyicidir. KEYNOTE-087'de tam yanıt elde edenlerde medyan progresyonsuz sağkalım 56,5 ay iken kısmi yanıtlılarda 13,8 aydır. Bu ayrım, tam yanıtlı hastalarda izlem veya tedaviyi kesme seçenekleriyle, kısmi yanıtlı hastalarda allojenik nakille konsolidasyonun neden farklı değerlendirildiğini açıklar. Bu gruplarda naklin üstünlüğüne ilişkin çıkarımların doğrulanmaya ihtiyaç duyduğunu da belirtir.

4. Allojenik Nakil ve İmmünolojik Riskler

Allojenik kök hücre nakli, özellikle BV ve PD-1 inhibitörleri sonrasında nükseden veya dirençli kalan uygun hastalarda potansiyel olarak kür sağlayabilecek bir seçenek olarak ele alınır. Ancak yeni ilaçlara yanıt veren her hastanın hemen nakle gitmesi gerektiği yönünde kesin bir sonuç yoktur. Karar, yanıtın derinliği ve devamlılığı, önceki tedaviler, eşlik eden hastalıklar ve nakil riskiyle birlikte değerlendirilir.

PD-1 inhibitörleri nakle kadar hastalık kontrolü sağlayabilir. Buna karşılık nakil sonrasında graft-versus-host hastalığı (GVHH) riski önemlidir. Nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) içeren profilaksi yaklaşımlarının olumlu sonuçları öne çıkar. Bununla birlikte kanıtların önemli bölümü retrospektiftir ve en uygun zamanlama konusunda belirsizlik sürmektedir.

5. Donör Hazırlama Rejimi ve Hasta Seçimi

Nakil öncesi hastalık kontrolü, allojenik naklin uzun dönem sonuçlarının başlıca belirleyicilerinden biridir. Performans durumu ve eşlik eden hastalık yükü de naklin olası yararıyla riskini etkiler.

PTCy temelli haploidentik naklin, tam uyumlu kardeş veya akraba dışı donör bulunmadığında önemli bir alternatiftir. Aktarılan kayıt çalışmasında sağkalım sonuçları genel olarak benzer, kronik GVHH riski ise haploidentik grupta uyumlu akraba dışı donör grubuna göre daha düşüktür.[6]

Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri tarihsel olarak nakille ilişkili mortaliteyi azaltmıştır. Bununla birlikte sunumun aktardığı daha yeni karşılaştırmalarda, miyeloablatif rejimlerle azaltılmış yoğunluklu rejimler arasında her sonlanım açısından kesin üstünlük gösterilmemiştir. Dolayısıyla sunum, bütün hastalara uygulanabilecek tek bir donör veya hazırlama rejimi seçimi ortaya koymamaktadır.

6. Double Refrakter Hastalık ve Gelişmekte Olan Tedaviler

Hem BV'ye hem de kontrol noktası inhibitörlerine dirençli hastalıkta tedavi seçenekleri daha sınırlıdır. Önceki yanıt ve toleransa göre yeniden tedaviyi, kemoterapiyi ve uygun hastalarda allojenik nakle köprü oluşturmayı tartışır.[7]

CD30 hedefli CAR-T, bispesifik antikorlarla doğal öldürücü hücre kombinasyonları ve diğer yeni ajanlar umut verici olarak sunulur. Ancak erken yanıt oranları, uzun dönem yararın kanıtı değildir. Sunumda bu yaklaşımların çoğu araştırma aşamasında ele alınır.

Sonuç olarak, sunum tedavi kararını yalnızca "hangi ilaç veya hangi nakil?" sorusuna indirgemez. Temel mesele, hastanın mevcut yanıtını ne kadar süre koruyabileceği ve naklin sağlayabileceği ek hastalık kontrolünün toksisite riskine değip değmeyeceğidir.

Kaynaklar:

Schmitz N ve ark. Lancet. 2002. Nüks Hodgkin lenfomada yüksek doz tedavi ve otolog nakil çalışması.

Moskowitz CH ve ark. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation… (AETHERA). Lancet. 2015;385:1853.

Moskowitz C ve ark. AETHERA beş yıllık takip verileri. Blood. 2018;132:2639.

Ansell SM ve ark. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study. Blood Advances. 2023;7(20):6266–6274.

Armand P ve ark. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2023;142(10):878–886.

Martínez C ve ark. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(30):3425–3432.

Epperla N, Hamadani M. Double-refractory Hodgkin lymphoma: tackling relapse after brentuximab vedotin and checkpoint inhibitors. Hematology, ASH Education Program. 2021.

CAR-T Sonrası Uzamış Sitopeni, Hipogamaglobulinemi ve IEC-HS Yönetimi

Uzm. Dr. Nazik OKUMUŞ
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş

CAR-T hücre tedavileri, özellikle nüks veya refrakter hematolojik malignitelerin tedavisinde klinik pratiği değiştiren önemli bir immünoterapi yaklaşımı haline gelmiştir. Bununla birlikte, tedaviye özgü erken ve geç dönem toksisitelerin tanınması ve yönetimi giderek önem kazanmaktadır. Sitokin salınım sendromu (CRS) ve immün efektör hücre ilişkili nörotoksisite sendromunun (ICANS) yanı sıra, immün efektör hücre ilişkili hematotoksisite (ICAHT), hipogamaglobulinemi ve immün efektör hücre ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz benzeri sendrom (IEC-HS) CAR-T tedavisi sonrası görülebilen önemli komplikasyonlar arasındadır. Hematolojik toksisite CAR-T sonrası en sık görülen CTCAE ≥grade 3 advers olaylardan biridir. Uzamış sitopenilerin B-hücre aplazisi ve hipogamaglobulinemi ile birlikteliği enfeksiyon riskini daha da artırmakta; ağır enfeksiyonlar morbidite ve non-relaps mortalitenin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır.

İmmün Efektör Hücre İlişkili Hematotoksisite (ICAHT)

CAR-T sonrasında nötropeni, anemi ve trombositopeni gelişebilir. Anemi ve trombositopeni CTCAE kriterleriyle değerlendirilirken, ICAHT sınıflaması özellikle nötropeninin zamanlamasını, derinliğini ve erken dönemde süresini dikkate alır. EHA/EBMT yaklaşımında erken ICAHT ilk 0–30 günü kapsar ve nötropeninin derinliği ile süresine göre; geç ICAHT ise 30. günden sonra nötropeninin derinliğine göre derecelendirilir. CAR-T sonrası hematolojik toparlanma bifazik seyir gösterebilir; ilk düzelmenin ardından ikinci veya tekrarlayan sitopeniler görülebilir. Bazı hastalarda ise ağır nötropeninin uzadığı ve hematolojik toparlanmanın gerçekleşmediği aplastik fenotip gelişebilir. CAR-HEMATOTOX çalışmalarında aplastik fenotip, CAR-T sonrası ilk 60 gün içerisinde ANC <500/µL düzeyinin en az 14 gün boyunca devam etmesi ile karakterize edilmiştir.

ICAHT gelişimi multifaktöriyeldir. Önceki tedavi yükü; tedavi basamaklarının sayısı, daha önce hematopoietik kök hücre nakli uygulanmış olması ve bridging tedavisi ile ilişkilidir. CAR-T öncesi sitopeniler, kemik iliği infiltrasyonu ve azalmış hematopoietik rezerv de ICAHT gelişimine yatkınlık oluşturur. Ayrıca yüksek hastalık yükü, başlangıç CRP ve ferritin yüksekliği, CAR-T ürününe ilişkin özellikler, şiddetli CRS ve enfeksiyon sitopeni gelişimi ile ilişkili diğer faktörlerdir..

Risk sınıflamasında CAR-HEMATOTOX skoru lenfodeplesyon öncesinde hesaplanır ve trombosit, ANC, hemoglobin, CRP ve ferritin olmak üzere beş parametre içerir. Yüksek skor uzamış ağır nötropeni, aplastik fenotip, ciddi enfeksiyon ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. Tanısal yaklaşımda İlk değerlendirmede hematopoietik rezerv, retikülosit ve periferik yayma, ilaçlar, B12/folat eksikliği, bakteriyel-viral-fungal enfeksiyonlar ve makrofaj aktivasyonu/IEC-HS gözden geçirilmelidir. TMP-SMX,

gansiklovir/valgansiklovir ve linezolid gibi miyelosupresif ilaçlar özellikle sorgulanmalıdır. İlk değerlendirmede yapılan tetkiklerle sitopeniyi açıklayabilecek bir neden saptanamaması durumunda enfeksiyöz değerlendirme genişletilmeli; CMV, EBV, HHV-6, Parvovirus B19, adenovirus ve HSV gibi viral etkenler araştırılmalıdır. Sitopeninin devam etmesi veya G-CSF'ye refrakter olması halinde, relaps, sekonder miyeloid neoplaziler ve diğer kemik iliği patolojilerini dışlamak amacıyla kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılmalıdır.

ICAHT yönetimi; transfüzyon desteği, büyüme faktörleri, enfeksiyon profilaksisi ve seçilmiş hastalarda hematopoietik kök hücre boost'unu (HCB) kapsar. Dirençli ve ağır olgularda ise allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu (allo-HCT) son seçenek olarak değerlendirilebilir.. Eritrosit transfüzyonu genel olarak Hb <7 g/dL olduğunda düşünülür; komorbiditelere göre daha yüksek eşik kullanılabilir. Trombosit transfüzyonu için ≤10.000/µL temel eşik olmakla birlikte aktif kanama veya DIC varlığında daha yüksek eşikler gerekir. G-CSF kullanımı ICAHT riskine göre bireyselleştirilmelidir. Yüksek ICAHT riski bulunan hastalarda, özellikle yüksek CAR-HEMATOTOX skoru veya yüksek risk profili varlığında, profilaktik G-CSF CAR-T infüzyonundan itibaren +2'günde başlanabilir; önerilen doz 5 µg/kg/gün tek dozdur. Düşük ICAHT riski bulunan hastalarda ise rutin profilaktik G-CSF genellikle önerilmez. Profilaktik kullanımın febril nötropeni riskini azalttığı, buna karşılık grade ≥3 CRS veya ICANS riskini artırmadığı ve CAR-T hücre ekspansiyonu üzerinde olumsuz bir etkisinin gösterilmediği bildirilmiştir.. Uzamış/geç trombositopenide TPO-reseptör agonistleri düşünülebilir; sınırlı olgu serilerinde trombositlerin yanı sıra hemoglobin ve ANC'de düzelme ve transfüzyon bağımsızlığı bildirilmiştir, ancak CAR-T'ye özgü standart doz şeması ve güçl kanıt bulunmamaktadır.

Enfeksiyon profilaksisi ICAHT riski, nötropeninin derinliği ve süresi dikkate alınarak planlanmalıdır. Düşük ICAHT riskinde rutin antibakteriyel profilaksi önerilmezken, yüksek ICAHT riski ve ANC <500/µL varlığında kurum protokolüne göre levofloksasin veya siprofloksasin ile antibakteriyel profilaksi düşünülebilir. Antiviral profilaksi tüm hastalarda lenfodeplesyonun başlangıcından itibaren başlanmalı ve CAR-T infüzyonu sonrasında 1 yıl ve/veya CD4+ T-hücre sayısı >200/µL olana kadar sürdürülmelidir; valasiklovir 500 mg günde iki kez veya asiklovir 800 mg günde iki kez kullanılabilir. Pneumocystis jirovecii (PJP) profilaksisi de tüm hastalarda aynı süre boyunca uygulanmalı; ko-trimoksazol 480 mg/gün veya 960 mg haftada üç kez tercih edilebilir. Sistemik primer antifungal profilaksi ise ağır nötropeni (ANC <500/µL), yüksek ICAHT riski ve/veya uzamış nötropeni varlığında düşünülmelidir. Küf etkili profilaksi genellikle 1–3 ay süreyle, nötropeninin süresi ve steroid kullanımına göre bireyselleştirilerek uygulanır; posakonazol 300 mg/gün veya mikafungin 50 mg/gün kullanılabilir. Özellikle daha önce allojenik HSCT uygulanmış, invaziv aspergilloz öyküsü bulunan, uzamış nötropenisi (>72 saat) olan veya yüksek doz kortikosteroid kullanan hastalarda küf etkili antifungal profilaksi önerilmektedir.

Grade ≥3 ICAHT'nin gün +14 sonrasında devam etmesi ve G-CSF refrakterliği durumunda hematopoietik kök hücre boost'u (HCB) düşünülmelidir. Önceden toplanmış

ve kriyoprezerve edilmiş otolog veya allojenik CD34+ hematopoietik hücre ürünü mevcutsa ek kondisyon kemoterapisi uygulanmadan HCB verilebilir. Uygun hücre ürünü bulunan hastalarda erken HCB tercih edilmekte olup, olgu serilerinde yüksek oranda kalıcı nötrofil ve trombosit toparlanması bildirilmiştir. Aktif enfeksiyon varlığı HCB uygulanmasına engel değildir. HCB kullanımındaki temel kısıtlılık, kanıtların sınırlı olması ve önceden toplanmış CD34+ hücre ürününün her hastada bulunmamasıdır. HCB ve diğer destek tedavileri ile düzelmeyen ağır ICAHT'de allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu (allo-HCT) son tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Grade 4 ICAHT'nin gün +30 sonrasında devam etmesi durumunda uygun donör taraması başlanmalıdır. Gün +30, transplantasyon zamanı değil, donör taramasının başlatılması için bir eşik olarak değerlendirilmelidir. Spontan hematolojik toparlanma olasılığı göz önünde bulundurularak allo-HCT kararı hasta bazında verilmeli ve 3–6 aylık süreç içerisinde değerlendirilmelidir.

Hipogamaglobulinemi ve B-Hücre Aplazisi

Hipogamaglobulinemi CAR-T tedavisinin hedef antijene bağlı "on-target, off-tumour" etkisinin sonucudur. CD19/CD22 hedefli CAR-T ürünleri malign hücrelerin yanı sıra normal ve prekürsör B hücrelerini de ortadan kaldırarak B-hücre aplazisine ve hipogamaglobulinemiye yol açar. BCMA hedefli CAR-T ise normal ve uzun ömürlü plazma hücrelerini etkileyerek daha derin ve uzun süreli humoral immün yetmezliğe ve daha önce enfeksiyonlar veya aşılarla kazanılmış koruyucu antikor titrelerinin azalmasına neden olabilir..

B-hücre aplazisi aynı zamanda fonksiyonel CAR-T persistansının indirekt bir göstergesidir. B hücrelerinin yeniden ortaya çıkması CAR-T fonksiyonunun veya persistansının kaybını düşündürebilir ve hastalık izleminin, örneğin MRD veya görüntüleme sıklığının yeniden değerlendirilmesine yol açabilir.

Pediatrik merkezlerde CAR-T sonrası immünoglobulin replasmanı standart yaklaşım olarak uygulanırken, erişkinlerde hipogamaglobulinemisi bulunan her hastaya rutin replasman konusunda konsensus yoktur. Hipogamaglobulinemiye rekürren veya kronik enfeksiyonların, özellikle pnömoni ve sinopulmoner enfeksiyonların eşlik ettiği hastalarda immünoglobulin replasmanı önerilir. Erişkinlerde hedef serum IgG düzeyi >400 mg/dL'dir. IVIG 0,4 g/kg 3–6 haftada bir veya SCIG 0,1–0,15 g/kg haftada bir uygulanabilir; doz ve uygulama aralığı serum IgG düzeyi ve enfeksiyon sıklığına göre bireyselleştirilir. Stabil düzeye ulaşıldıktan sonra IgG en az üç ayda bir izlenmeli, rekürren veya özellikle sessiz kronik enfeksiyonlar açısından uzun dönem organ hasarı gözetilmelidir.

İmmün Efektör Hücre İlişkili Hemofagositik Sendrom (IEC-HS)

IEC-HS, immün efektör hücre tedavisinden sonra gelişebilen, anormal ve kontrolsüz immün aktivasyonla karakterize hiperinflamatuvar bir sendromdur. Yüksek ateş, ilerleyen veya uzamış sitopeniler ve çoklu organ disfonksiyonu ile seyredebilir. Tek bir özgül biyobelirteci bulunmaması ve klinik/laboratuvar özelliklerinin CRS, enfeksiyon ve diğer sekonder HLH tablolarıyla örtüşmesi tanıyı güçleştirir. ASTCT tanımında ferritin yüksekliğine yeni gelişen veya ilerleyen sitopeniler, hipofibrinojenemi ile seyreden koagülopati ve/veya transaminit eşlik eder. Zamanlama ayırıcı tanıda önemlidir: IEC-HS çoğunlukla CRS düzelirken veya düzeldikten sonra gecikmiş olarak ortaya çıkar; şiddetli CRS sırasında görülen HLH-benzeri multiorgan bulguları tek başına IEC-HS olarak kabul edilmez.

Patofizyolojide CAR-T hücresinin antijenle karşılaşması T-hücre aktivasyonu, proliferasyonu, sitotoksisite ve sitokin salınımını başlatır. IFN-γ ve TNF-α başta olmak üzere inflamatuvar sinyaller monosit/makrofaj aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırır; aktive makrofajlardan IL-1, IL-6, IL-18 ve TNF-α gibi mediyatörler salınır. Tümör ve normal hücre hasarıyla açığa çıkan DAMP'lar, PRR'ler üzerinden makrofaj aktivasyonunu daha da güçlendirerek inflamatuvar yanıtın devam etmesine neden olur. Endotel aktivasyonu ve artmış vasküler geçirgenlik de sistemik inflamasyon ve organ hasarına katkıda bulunur. Sonuçta T hücreleri ve makrofajlar arasındaki karşılıklı aktivasyon, kontrolsüz hiperinflamatuvar yanıtın sürmesine yol açar.

Yönetimde ilk basamak yakın klinik ve laboratuvar izlem ile destek tedavisidir. Hemogram, fibrinojen ve koagülasyon parametreleri günlük takip edilmeli; gerektiğinde eritrosit, trombosit ve fibrinojen desteği verilmelidir. INR >1,5 ise vitamin K düşünülebilir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon/reaktivasyon eş zamanlı araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Ağır organ disfonksiyonunda vazopressör, solunum desteği ve renal replasman tedavisi dahil yoğun bakım desteği gerekebilir.

İmmünomodülatör tedavide anakinra ve kortikosteroidler temel ajanlardır. Anakinra rekombinant IL-1 reseptör antagonisti olup 100–200 mg SC/IV, 6–12 saatte bir uygulanabilir, tedavi klinik ve laboratuvar yanıta göre titre edilir. Romatolojik hastalıklardaki uzun süreli kullanım deneyimi nedeniyle yan etki profili iyi bilinmekte ve genel olarak iyi tolere edilmektedir. CAR-T sonrası kullanımına ilişkin güvenlilik verileri sınırlı olmakla birlikte benzer bir güvenlilik profili bildirilmiştir; tedavi sırasında enfeksiyon, nötropeni ve transaminaz yüksekliği açısından izlem önerilir. Anakinra ± kortikosteroide yetersiz yanıt veya progresif IEC-HS'de JAK1/JAK2 inhibitörü ruxolitinib düşünülebilir; erişkinde 10 mg oral günde iki kez başlanıp gerektiğinde 20 mg günde iki keze çıkarılabilir. Sitopeni ve enfeksiyon/viral reaktivasyon riskini artırabileceği, CYP3A4 üzerinden metabolize olması nedeniyle azol antifungallerle etkileşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Refrakter olgularda hedefe yönelik veya T-hücre proliferasyonunu baskılayan seçenekler gündeme gelebilir. Emapalumab, serbest ve reseptöre bağlı IFN-γ'yı nötralize eden insan IgG1 monoklonal antikorudur; ancak klinik etkinlik verileri ağırlıklı olarak pediatrik

primer HLH'den gelmekte ve erişkin IEC-HS için optimal doz belirlenmiş değildir.

Etoposid, aktive T hücrelerinde apoptozu indükleyen bir topoizomeraz-II inhibitörüdür. IEC-HS'de inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde rol oynayan aktive T hücrelerini hedeflemesi nedeniyle, yaşamı tehdit eden ve diğer tedavilere yanıt vermeyen refrakter olgularda son basamak tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Ancak aktive T hücrelerini baskılarken CAR-T hücrelerini de azaltabilmesi ve belirgin miyelosupresyon oluşturarak mevcut sitopenileri ve enfeksiyon riskini artırabilmesi kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle IEC-HS'de etoposid temkinli kullanılmalı; 50–100 mg/m² tek doz uygulandıktan sonra ek tedavi gereksinimi klinik yanıt ve toksisiteye göre değerlendirilmelidir.

Sonuç

CAR-T sonrası ICAHT, hipogamaglobulinemi ve IEC-HS; enfeksiyon, immün yetmezlik ve organ toksisitesi açısından birbiriyle ilişkili önemli komplikasyonlardır. ICAHT'de hematopoietik rezerv ve inflamasyonun birlikte değerlendirilmesi, CAR-HEMATOTOX skoru ile tedavi öncesi risk sınıflaması yapılması ve uzamış veya G-CSF'ye refrakter sitopenilerde alternatif nedenlerin araştırılması önemlidir. Hipogamaglobulinemide immünoglobulin replasman kararı yalnızca serum IgG düzeyine göre değil, enfeksiyon öyküsü ve klinik risk faktörleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. IEC-HS'de ise CRS'den farklı zamanlama ve klinik özelliklerin tanınması; ferritin yüksekliği, yeni gelişen veya kötüleşen sitopeniler, koagülopati ve hepatik disfonksiyon birlikteliğinin erken fark edilmesi önem taşır. Tedavide anakinra ve kortikosteroidler ön planda yer alırken, progresif veya refrakter olgularda ruxolitinib ve seçilmiş hastalarda emapalumab gibi hedefe yönelik tedaviler; yaşamı tehdit eden ve diğer tedavilere yanıtsız olgularda ise etoposid değerlendirilebilir

Kaynaklar

1. Rejeski K, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity (ICAHT): EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 2023;142(10):865–877.

2. Rejeski K, , et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021.

3. Hashmi H, et al. Hematopoietic stem cell boost for prolonged cytopenias after CAR T-cell therapy. *Transplant Cell Ther.* 2023.

4.Topp MS. Management of Hypogammaglobulinaemia and B-Cell Aplasia. In: *EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook.* 2022.

5. Yakoub-Agha I, et al. Management of adults and children undergoing CAR T-cell therapy: best practice recommendations. 2020.

6. Hines MR, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome (IEC-HS). *Transplant Cell Ther.* 2023.

7. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2025.

B-ALL'DE CAR-T HÜCRE TEDAVİSİ ENDİKASYONLARI

Dr. Ersin BOZAN

5. THTD KONGRESİ

T.C. Sağlık Bakanlığı, SBU Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Kliniği

Sunumun hedefi

B-ALL'de CAR-T'nin ruhsatlı ve klinik endikasyonlarını netleştirmek

Pediatrik/AYA ve erişkin hasta gruplarında ürün bazlı farkları özetlemek

Blinatumomab, inotuzumab ve allo-HKHN ile CAR-T arasındaki karar noktalarını tartışmak

"Hangi hasta, hangi zamanda, hangi hedefle CAR-T'ye gider?" sorusuna algoritmik yaklaşmak

Ana mesaj: CAR-T yalnız "son seçenek" değil; uygun hastada erken sevk ve düşük tümör yükü başarıyı belirler.

B-ALL tedavisinde paradigma kayması

R/R B-ALL'de tek başına kemoterapiyle kür olasılığı düşüktür

MRD, risk sınıflaması ve transplant kararında merkezî biyobelirteçtir

CD19 ve CD22 hedefli tedaviler hastalık yükünü azaltıp köprü görevi görebilir

Tedavi penceresi dar: lökaferez için klinik stabilite, organ rezervi ve zamanlama kritik

CAR-T nedir? Endikasyon konuşurken biyoloji önemlidir

Hedef: CD19+ lösemik blastı tanıyan canlı ilaç

Kostimülasyon alanı kinetiği ve toksisite profilini etkiler

Tedavi "infusion day" değil; sevk–üretim–bridging–izlem sürecidir

B-ALL'de CAR-T için hedefler

CAR-T öncesi CD19 ekspresyonu ve önceki CD19 hedefli tedavi öyküsü sorgulanmalıdır

Antijen kaybı, erken relaps mekanizmalarının önemli bir parçasıdır

2026 itibarıyla temel ruhsatlı ürünler

Tisagenlecleucel, Brexucabtagene autoleucel, Obecabtagene autoleucel

Pratik okuma: Yaş + hastalık durumu + CD19 varlığı + tedaviye ulaşım + merkez deneyimi.

Endikasyonun çekirdeği: "R/R B-ALL" nasıl tanımlanır?

Primer refrakter hastalık: indüksiyon/yeniden indüksiyona rağmen remisyona girmeme

Erken relaps: ilk remisyon kısa; dirençli klon biyolojisi

≥2. relaps: pediatrik/AYA tisa-cel etiketinde kritik ifade

Morfolojik relaps: kemik iliği blastı ≥%5 veya ekstramedüller hastalık

MRD pozitifliği: standart ruhsat dili dışında ama klinikte yüksek risk göstergesi

Ph+ ALL: TKI temelli tedavi öyküsü ve BCR::ABL1 kontrolü kararın parçasıdır

Pediatrik / AYA endikasyonu: tisagenlecleucel

Refrakter hastalık veya ikinci ya da daha sonraki relaps

CD19 pozitif B-hücre prekürsör fenotip

Lökaferez ve üretim sürecine uygun klinik stabilite

Öğreti: derin remisyon ve B-hücre aplazisi/persistans uzun dönem sonuçla ilişkilidir.

ELIANA'dan kliniğe yansıyan dersler

Tümör yükü azaltılmış, enfeksiyonu kontrol edilmiş hasta en iyi adaydır

CAR-T sonrası relapsların çoğu ilk 1–2 yılda görülür

Uzun süreli B-hücre aplazisi, CAR-T persistansının pratik göstergesidir

Uygun hasta ilk R/R basamağında merkezle erken görüşülmelidir

Çocuk/AYA hastada karar: CAR-T ile transplant köprüsü mü, transplant yerine definitif tedavi mi?

Erişkin endikasyonu: brexucabtagene autoleucel

Erişkin R/R B-ALL: morfolojik hastalıkla başvuran yoğun ön tedavili hasta grubu

ZUMA-3: yüksek CR/CRi ve anlamlı uzun dönem sağkalım sinyali

CD28 kostimülasyon: hızlı ekspansiyon; toksisite hazırlığı kritik

ZUMA-3 hasta profili: kime benzer?

Çoklu önceki tedavi almış

Önceki blinatumomab/inotuzumab/allo-HKHN öyküsü olabilen

Hızlı hastalık kontrolü gereken erişkin hasta

Aktif kontrolsüz enfeksiyon veya ağır organ disfonksiyonu varsa beklenir/alternatif düşünülür.

Yüksek tümör yükü toksisiteyi artırır.

CNS hastalığı varsa merkez protokolü ve klinik çalışma koşulları önemlidir.

Erişkin endikasyonu: obecabtagene autoleucel

Erişkin R/R B-ALL için FDA onayı Kasım 2024; 2025–2026'da klinik kullanıma yerleşti.

Kemik iliği yüküne göre split-dose yaklaşımı

FELIX: yüksek CR/CRi, yüksek MRD-negatif remisyon, düşük ağır CRS/ICANS oranı

Obe-cel: endikasyon açısından ayırt edici noktalar

Erişkin yaş aralığı geniştir; medyan yaş FELIX'te orta-ileri erişkin düzeydedir.

Bridging çoğu hastada gereklidir; blinatumomab bridging olarak genellikle tercih edilmez.

MRD-negatif derin yanıt, daha iyi süreklilik için aday belirlemede önemlidir.

Pratik çıkarım: frajil olmayan ama toksisite riski yüksek erişkin hastada ürün özellikleri ve merkez deneyimi önem kazanır.

Ürün seçimi protokol değil; hasta, hastalık kinetiği ve lojistik denklemdir.

CAR-T'ye sevk endikasyonu: yalnız "uygunluk" değil, zamanlama

R/R B-ALL doğrulanır doğrulanmaz CAR-T merkeziyle görüşme

Apheresis öncesi T hücre kalitesini bozabilecek tedavileri azaltma

Klinik kötüleşmeden üretim sürecini başlatma

Anahtar performans göstergesi: lökaferez yapılabilen hasta sayısı.

Uygun hasta kriterleri

CD19 pozitif B-ALL, yeterli performans durumu, organ fonksiyonlarının lenfodeplesyonu kaldırabilecek düzeyde olması, aktif enfeksiyonun kontrol altında olması, lökaferez için damar yolu ve klinik stabilite, bakım veren ve merkeze erişim planı, CRS/ICANS yönetebilen merkez altyapısı, hızlı bridging planı.

Göreceli kontrendikasyonlar ve "bekletme" durumları

Kontrolsüz sepsis, aktif invaziv fungal enfeksiyon, ileri kardiyak/pulmoner/renal yetmezlik, kontrolsüz CNS kanaması, nöbet, ağır nörolojik hastalık, hızlı progresyon ve lökafereze ulaşamayacak klinik durum, CD19 negatif/çok düşük ekspresyon.

Çözüm yaklaşımı: infeksiyon kontrolü, debulking, yoğun bakım riski değerlendirmesi, alternatif immünoterapi veya palyatif hedeflerin netleştirilmesi.

Tümör yükü: endikasyonu değiştirmez, risk ve stratejiyi değiştirir.

Kemik iliği blast yüzdesi, LDH, inflamasyon ve hızlanan hastalık birlikte değerlendirilir.

Bridging amacı yalnız bekletmek değil: güvenli infüzyon eşiğine indirmek

Yüksek yükte yoğun CRS/ICANS hazırlığı yapılır.

MRD pozitif B-ALL: CAR-T endikasyonu mu?

Çoğu ruhsat morfolojik R/R hastalığa odaklıdır.

Persistan MRD, özellikle yüksek risk genetikle birlikte relaps habercisidir.

MRD pozitif ama morfolojik remisyon hastada blinatumomab/allo-HKHN standart seçenek olabilir.

CAR-T bu alanda klinik çalışma veya bireyselleştirilmiş kurul kararıyla gündeme gelebilir.

Kongre tartışma noktası: MRD pozitif erişkin B-ALL'de CAR-T'nin erken kullanımı standartlaşacak mı?

Ph+ B-ALL'de CAR-T endikasyonu

TKI + steroid/kemoterapi/immünoterapi sonrası R/R hastalıkta CAR-T değerlendirilir.

BCR::ABL1 kinaz domain mutasyonları ve TKI duyarlılığı analiz edilir.

Ponatinib/asciminib gibi TKI seçenekleri eş zamanlı stratejiyi etkiler.

CAR-T sonrası TKI idamesi bireyselleştirilir.

Derin moleküler yanıt yoksa allo-HKHN hâlâ önemli küratif seçenek

CNS ve ekstramedüller relaps aktif araştırma alanıdır.

Ph-like / yüksek risk genetik

Ph-like ALL, KMT2A-r, hypodiploidi, IKZF1plus gibi yüksek risk özellikler erken relapsla ilişkilidir.

MRD temizlenmiyorsa allo-HKHN ve klinik çalışma seçenekleri öne çıkar.

R/R aşamada CD19 pozitiflik sürüyorsa CAR-T güçlü seçenektir.

Hedeflenebilir lezyonlar varsa bridging/idame stratejisine entegre edilir.

Genetik risk CAR-T ürün seçimini doğrudan belirlemez; relaps riski ve consolidasyon kararını belirler.

Ekstramedüller ve CNS hastalık

Aktif CNS lösemi: çoğu pivotal çalışmada sınırlı/eksklüde; karar merkez protokolüyle verilir.

CNS stabil/tedavi edilmiş hastalıkta CAR-T uygulanabilirliği merkez deneyimine bağlıdır.

Ekstramedüller hastalıkta PET/MR ve doku doğrulaması yanıt değerlendirmesini şekillendirir.

İntratekal tedavi/radyoterapi/bridging zamanlaması multidisipliner planlanır.

Pratik: CNS semptomu olan hastada infüzyon öncesi nörolojik bazal durum ve ICANS ayırıcı tanısı belgelenmeli.

Post-allo-HKHN relapsında CAR-T

Önceki allo-HKHN CAR-T'ye mutlak engel değildir.

Donör kaynaklı T hücre/donor chimerism ve GVHD öyküsü dikkate alınır.

Aktif GVHD ve immünsüpresyon CAR-T planını zorlaştırır.

CAR-T sonrası allo-HKHN yeniden mi? Yanıt süresi, MRD, B-hücre aplazisi ve donör seçimi belirleyicidir.

GVHD alevlenmesi ve sitopeni riski izlenmelidir.

Post-CAR idame/koruyucu stratejiler çalışılıyor.

Blinatumomab sonrası CAR-T

Önceki blinatumomab yanıtı ve relaps tipi sorgulanır.

CD19-negatif/low kaçış varsa CD19 CAR-T etkinliği azalabilir.

Yakın zamanlı yoğun T hücre aktivasyonu/aplazi üretim ve ekspansiyonu etkileyebilir.

Blinatumomab bridging olarak her üründe uygun değildir; ürün/çalışma protokolüne bakılır.

Klinik not: Blinatumomab sonrası lökaferezden önce CD19 tekrar doğrulanmalıdır.

İnotuzumab sonrası CAR-T

CD22 hedefi CD19 ekspresyonunu koruyarak debulking sağlayabilir.

VOD/SOS riski, özellikle sonrasında allo-HKHN planlanıyorsa kritik

Derin sitopeni ve enfeksiyon lökaferez/infüzyon zamanlamasını etkileyebilir.

İnotuzumab → CAR-T → allo-HKHN zinciri her hastada aynı değildir.

Karar: amaç debulking ise doz sayısını minimum etkili düzeyde tut; transplant toksisitesini unutma.

Bridging tedavi: endikasyonun ayrılmaz parçası

Amaç: progresyonu engellemek, tümör yükünü azaltmak, infeksiyon riskini kontrol etmek

Seçenek: steroid, vincristine, düşük yoğunluk chemo, inotuzumab, lokal RT; ürün/protokole göre blina

Lenfodeplesyon öncesi kemik iliği değerlendirmesi tedavi planını netleştirir

Lenfodeplesyon ve infüzyon eşiği

Fludarabin/siklofosfamid çoğu CD19 CAR-T protokolünün omurgası

Lenfodeplesyon öncesi aktif enfeksiyon, ateş ve organ fonksiyonu yeniden değerlendirilir.

Ürün spesifik doz/split-dose şemalarına uyulur.

CRS/ICANS ilaçları ve yoğun bakım erişimi hazır olmalı

Tocilizumab ve steroid algoritmaları merkez protokolünde önceden tanımlanmalı

Hasta ve refakatçiye geç toksisite eğitimi verilmeli

CAR-T sonrası allo-HKHN: kime?

Pediatrik/AYA tisa-cel sonrası kalıcı B-hücre aplazisi ve MRD-negatiflik varsa izlem düşünülebilir.

Kısa CAR-T persistansı, erken B-hücre toparlanması veya MRD yeniden pozitifleşmesi transplantı gündeme getirir.

Erişkin R/R B-ALL'de allo-HKHN sonrası ya da öncesi durum, yaş ve donör seçimi birlikte değerlendirilir.

Obe-cel/brexu-cel sonrası consolidasyon kararı bireyselleştirilir.

Pratik karar: "CAR-T köprü mü, definitif tedavi mi?" sorusu infüzyondan önce cevaplanmaya başlanmalı.

Toksisite riski endikasyonu nasıl etkiler?

CRS: ateş, hipotansiyon, hipoksi; tümör yükü ve inflamasyonla artar.

ICANS: afazi, tremor, nöbet, ensefalopati; bazal nörolojik muayene önemli

Uzamış sitopeni ve enfeksiyon profilaksisi uzun dönem izlem gerektirir.

Yanıt değerlendirme: ne zaman ve nasıl?

Gün +28 civarı kemik iliği: morfoloji + flow/NGS MRD

CD19 ekspresyonu ve B-hücre aplazisi takibi

CNS/ekstramedüller hastalıkta hedefli görüntüleme

Sitopeni devamında relaps, aplazi ve sekonder MDS/AML ayrımı

Relaps sonrası yaklaşım

Relapsta ilk iş: immünfenotip, MRD yöntemi, genetik ve mümkünse doku/kemik iliği doğrulaması

Tedavi seçiminde önceki CAR-T persistansı ve B-hücre aplazisi süresi önemlidir.

Pediatrik/AYA karar algoritması

2. relaps veya refrakter, Düşük/azaltılabilir yük, MRD-neg yanıt + persistans, Risk varsa allo-HKHN

Erişkin Ph− B-ALL karar algoritması

CD19 pozitifse ve hasta klinik olarak üretim sürecine uygunsa CAR-T güçlü seçenektir.

Yüksek tümör yükünde bridging; ürün/merkez toksisite profili dikkate alınır.

CR/MRD-neg yanıtta allo-HKHN kararı yaş, önceki transplant ve persistansa göre verilir.

Erişkin Ph+ B-ALL karar algoritması

TKI başarısızlığı/mutasyon profili tedavi hattını belirler.

CD19 pozitif R/R hastada CAR-T, blinatumomab/inotuzumab/ponatinib seçenekleriyle birlikte tartılır.

CAR-T sonrası BCR::ABL1 MRD izlemine göre TKI idamesi ve allo-HKHN değerlendirilir.

Sonuç: B-ALL'de CAR-T endikasyonları — 10 cümlede

1. R/R CD19+ B-ALL'de CAR-T standart immünoterapi seçeneklerinden biridir.

2. ≤25 yaşta tisa-cel: refrakter veya ≥2. relaps için temel üründür.

3. Erişkinde brexu-cel ve obe-cel ruhsatlı seçeneklerdir.

4. MRD pozitiflik standart ruhsat dili dışında olsa da güçlü klinik risk göstergesidir.

5. Düşük tümör yükü ve erken sevk başarıyı artırır.

6. Blina sonrası CD19 tekrar doğrulanmalıdır.

7. İnotuzumab etkili köprü olabilir; SOS riski unutulmaz.

8. CNS/ekstramedüller hastalık özel protokol gerektirir.

9. CAR-T sonrası allo-HKHN kararı bireyselleştirilir.

10. En iyi sonuç, CAR-T merkezinin tedaviye erken entegre edilmesiyle alınır.

Referanslar

Othman T, Aldoss I. A Literature Review of Immunotherapeutics in the Management of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood Lymphat Cancer. 2026 Sep 9;16:630959. doi: 10.2147/BLCTT.S630959. PMID: 42733623; PMCID: PMC13571610.

Hu E, Johnson S, Abinsay T, Confiado MA, Cobb G, Corona K, Carpenter L, Huston J. Obecabtagene Autoleucel in Relapsed/Refractory B-ALL: A Critical Review of Clinical Efficacy and Safety. Ann Pharmacother. 2026 Aug 10:10600280261470829. doi: 10.1177/10600280261470829. Epub ahead of print. PMID: 42572849.

Thiebaud JA, Othman T, Aldoss I. Antigen Pressure, Clonal Evolution, and Lineage Plasticity in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Resistance Biology in the Immunotherapy Era. Curr Hematol Malig Rep. 2026 Aug 7;21(1):17. doi: 10.1007/s11899-026-00784-3. PMID: 42566056.

Abdelgawwad El-Sehrawy AAM, Alfreahat I, Bobokulov N, Tursunov Q, Shakhmurova G, Panigrahi R, Hashem RM, Bainsal N. Outsmarting Antigen Escape: Next-Generation CAR T Cell Engineering Strategies for Durable Remissions in Hematologic Malignancies. Eur J Haematol. 2026 Jul 1. doi: 10.1111/ejh.70252. Epub ahead of print. PMID: 42386499.

Li P, Xue X, Zhang Z. Resistance mechanisms and overcoming strategies for CAR T-cell therapy in B-cell hematologic malignancies. Front Immunol. 2026 Jun 11;17:1861111. doi: 10.3389/fimmu.2026.1861111. Erratum in: Front Immunol. 2026 Jul 08;17:1907428. doi: 10.3389/fimmu.2026.1907428. PMID: 42367781; PMCID: PMC13294257.

Alipourfard I, Shafaghat Z, Saharkhiz S, Farani MR, Bakhtiyari S. Emerging Applications of CAR-T Cell Therapy in Overcoming Resistance and Expanding Targets in Hematologic Malignancies: Insights from Recent Research. Curr Treat Options Oncol. 2026 May 23;27(1):28. doi: 10.1007/s11864-025-01371-z. PMID: 42176091; PMCID: PMC13198482.

Muffly L, Frey NV, Roloff GW, Park JA, Dholaria B, Advani A, Bachanova V, Cassaday RD, Daunov M, Dykes KC, Gatell VI, Grunwald MR, Hilal T, Hill LC, Jamy O, Kota VK, Kumaran MV, Lin C, Logan AC, Luskin MR, O'Dwyer KM, Oliai C, Oluwole OO, Sasine

JP, Schwartz MS, Solh MM, Stock W, Tsai SB, Ulrickson M, Vasu S, Wang ES, Yalniz FF, Strickland SA, Leonard JT, Shah BD, Aldoss I. Consensus recommendations for CAR T-cell administration in adult acute lymphoblastic leukemia: a modified Delphi study. Blood. 2026 Aug 6;148(6):657-668. doi: 10.1182/blood.2026033559. PMID: 42154904.

Zha C, Wang Y. Challenges and advances in CAR-T cell therapy for B-ALL. Biomark Res. 2026 May 18;14(1):67. doi: 10.1186/s40364-026-00933-z. PMID: 42152081; PMCID: PMC13330168.

Canichella M, de Fabritiis P. How to Change the Role of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Issues Mol Biol. 2026 Mar 27;48(4):351. doi: 10.3390/cimb48040351. PMID: 42042011; PMCID: PMC13114463.

RİSK BAZLI ARAŞTIRMA MERKEZİ YÖNETİMİ: KRİTİK SÜREÇLERİN SÜREKLİ KONTROLÜ

Dr. Ersin BOZAN

5. THTD KONGRESİ

T.C. Sağlık Bakanlığı, SBU Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Kliniği

Öğrenim hedefleri

Risk bazlı kalite yönetiminin merkez düzeyindeki karşılığını tanımlamak

Critical-to-Quality (CtQ) süreçleri merkeze özgü olarak belirlemek

KRI/QTL, sinyal, eskalasyon ve CAPA döngüsünü kurmak

Transplantasyon ve hücresel tedavi çalışmalarında yüksek riskli operasyonları kontrol etmek

Neden risk bazlı merkez yönetimi?

Her veriyi aynı yoğunlukta kontrol etmek kaliteyi garanti etmez.

Kaynaklar; katılımcı güvenliği, hakları ve sonuçların güvenilirliğini etkileyen alanlara yöneltilmelidir.

Amaç daha az kontrol değil; doğru yerde, doğru zamanda, kanıta dayalı kontroldür.

Merkez yönetimi reaktif hata düzeltmeden proaktif risk önlemeye evrilmelidir.

2026 GCP paradigması: ICH E6(R3)

Quality by Design: kaliteyi protokole ve iş akışına baştan yerleştirme

Proportionality: kontrol yoğunluğunu risk ve veri önemine göre ayarlama

Critical-to-Quality faktörlerini tanımlama ve yaşam döngüsü boyunca izleme

Teknoloji ve yenilik kullanımında fit-for-purpose yaklaşım

ICH E8(R1): CtQ düşüncesinin temeli

Araştırma sorusunu destekleyen temel süreç/verileri ayırt et

Katılımcı güvenliği ve sonuç güvenilirliği için gerçekten kritik olanı belirle

Gereksiz karmaşıklığı azalt; protokol uygulanabilirliğini merkezin gerçekliğiyle test et.

Risk kontrolünü tasarım aşamasından başlat.

FDA risk bazlı izleme yaklaşımı

Monitoring bir kalite kontrol aracıdır; amaç protokol ve planlara uygunluğu doğrulamaktır.

Merkezi ve yerinde izleme birlikte kullanılabilir.

Monitoring planı başlangıç risk değerlendirmesine dayanmalı ve yeni risklerle güncellenmelidir.

Öncelik: insan katılımcıların korunması ve veri bütünlüğü

RBM ≠ yalnızca uzaktan monitoring

Risk-Based Monitoring sponsorun izleme stratejisidir.

Risk-Based Quality Management daha geniştir: tasarım, süreç, veri, insan ve sistem risklerini kapsar.

Merkez yönetimi sponsor monitoringinden bağımsız günlük kontrol katmanı oluşturmalıdır.

Saha koordinatörü merkezde erken uyarı sisteminin ana operatörüdür.

Merkez yönetiminde 5 katman

Kritik süreçleri tanımla

Riskleri puanla ve önceliklendir.

Kontrolleri iş akışına göm

Sinyalleri KRI/QTL ile sürekli izle

CAPA

Risk yönetimi yaşam döngüsü

Risk tanımlama → analiz → değerlendirme

Risk kontrolü → iletişim → gözden geçirme

Yeni bilgi geldikçe risk kaydı canlı tutulur.

Her protokol değişikliği, yeni güvenlilik sinyali veya ekip değişimi yeniden değerlendirme…

Risk dili: olasılık × etki × saptanabilirlik

Olasılık: olayın gerçekleşme ihtimali

Etki: güvenlik, haklar, veri veya operasyon üzerindeki sonuç

Saptanabilirlik: hatanın zamanında fark edilme olasılığı

Basit skorlar karar desteğidir; klinik muhakemenin yerine geçmez

Risk matrisi

Düşük: rutin kontrol yeterli

Orta: hedefli önleyici kontrol + trend izleme

Yüksek: süreç yeniden tasarımı, sık kontrol, net eskalasyon

Çok yüksek: faaliyeti başlatmadan önce risk azaltma zorunlu

CtQ nedir?

Katılımcı hakları, güvenliği ve esenliğini anlamlı biçimde etkileyen faktör

Çalışma sonucunun güvenilirliğini anlamlı biçimde etkileyen veri veya süreç

Her protokol öğesi CtQ değildir.

CtQ listesi kısa, savunulabilir ve ölçülebilir olmalı

Merkez için tipik CtQ alanları

Doğru hasta ve uygunluk

Geçerli bilgilendirilmiş onam

Zamanında güvenlilik değerlendirmesi ve SAE raporlaması

Primer/ana sonlanım verisinin doğruluğu

Hücresel tedavilerde CtQ neden farklı?

Ürün hastaya özgü olabilir; hasta–ürün eşleşmesi kritiktir.

Aferez, üretim, lojistik, hazırlama ve infüzyon birbirine bağımlıdır.

Chain of Identity ve Chain of Custody hatası geri dönüşsüz olabilir.

CRS/ICANS gibi erken toksisiteler zaman kritik yönetim gerektirir.

Transplantasyon çalışmalarında CtQ örnekleri

Donör/hasta kimlik doğrulaması ve uygunluk

Kondisyon rejimi doz-zaman doğruluğu

Kök hücre ürün özellikleri ve infüzyon kaydı

Engraftman, GVHD, enfeksiyon ve mortalite sonlanımlarının standardize değerlendirilmesi

Merkez risk değerlendirmesi: başlangıç

Protokol karmaşıklığı ve ziyaret yoğunluğu

Hasta popülasyonunun kırılganlığı

Yeni ürün/ilk-in-human/erken faz özellikleri

Merkezin deneyimi, personel kapasitesi ve altyapısı

Feasibility: ilk kalite kapısı

Sadece hasta sayısı değil; süreci güvenle yürütebilme kapasitesi sorgulanmalı

Kritik zaman pencereleri gerçek klinik akışla test edilmeli

Gece/hafta sonu acil durum kapasitesi değerlendirilmelidir.

Eczane, aferez, hücre işleme, yoğun bakım ve laboratuvar eşzamanlı değerlendirilmelidir.

Kaynak-kapasite haritası

PI ve sub-I gerçek zaman kapasitesi

CRC/SC başına aktif çalışma ve hasta yükü

Yedek personel ve izin/nöbet planı

24/7 kritik iletişim zinciri

Rol ve sorumluluk matrisi

PI: tıbbi gözetim ve delegasyonun sahibi

Saha koordinatörü: günlük operasyon, zaman çizelgesi ve sinyal yönetimi

Araştırma hemşiresi: uygulama, gözlem, örnek/tedavi süreçleri

Eczane/hücre laboratuvarı: ürün kontrolü ve kayıt

Delegasyon: imza listesi değil kontrol sistemi

Görev yalnızca yetkin ve eğitimli kişiye devredilir.

Yetki başlangıç/bitiş tarihleri gerçek çalışma ile uyumlu olmalı

Yeni görev → eğitim → yetkilendirme → izlem sırası korunur.

PI gözetimi delegasyonla ortadan kalkmaz.

Eğitim risk bazlı nasıl tasarlanır?

Genel GCP eğitimi + protokole özgü kritik süreç eğitimi

Yüksek riskli görevler için yetkinlik doğrulaması

Protokol amendment sonrası hedefli yeniden eğitim

Hata/trend sonrası mikro-eğitim ve gözlem

Merkez SOP mimarisi

SOP: genel ve tekrar eden süreç

Çalışma talimatı: merkeze/protokole özgü ayrıntı

Checklist: yüksek riskli adımların gerçek zaman kontrolü

Form/log: kanıt ve izlenebilirlik

Doküman kontrolü

Tek geçerli sürüm prensibi

Amendment etkisinin tüm ilgili dokümanlara yansıtılması

Eski sürümlerin yanlışlıkla kullanımını önleme

eISF/TMF uyumlu dosyalama ve zamanında arşivleme

Bilgilendirilmiş onam: yüksek riskli süreç

Doğru ve güncel onam sürümü

Onam öncesi gerekli bilgi ve düşünme fırsatı

İmza/tarih/saat ve imzalayan tarafların uygunluğu

Re-consent tetikleyicilerinin takibi

Uygunluk kontrolü: çift kapı modeli

Kapı 1: koordinatör tarafından yapılandırılmış checklist

Kapı 2: araştırmacı tarafından klinik doğrulama

Kritik laboratuvar ve görüntülemelerin pencere kontrolü

Randomizasyon/tedavi öncesi 'eligibility time-out

Ziyaret pencereleri ve takvim kontrolü

Protokol takvimi elektronik görev planına çevrilmeli

Dar pencere ve kritik örnekler görünür biçimde işaretlenmeli

Hastane randevuları, tatiller ve lojistik süreler önceden hesaba katılmalı

Gecikme riski için 48–72 saatlik ön kontrol kullanılabilir.

Güvenlilik yönetimi

AE/SAE tanıma ve kaynağa zamanında kayıt

Sponsor bildirim süresi için otomatik/manuel hatırlatma

Beklenmedik klinik kötüleşmede araştırmacıya anında eskalasyon

Takip bilgileri tamamlanana kadar SAE dosyasının açık tutulması

CRS/ICANS: operasyonel kontrol noktaları

Baseline nörolojik değerlendirme ve skorların standardizasyonu

Tocilizumab/steroid ve acil destek erişilebilirliği

Vardiyalar arası devir teslimde toksisite trendinin görünür olması

Grade değişikliğinde protokol algoritmasına hızlı erişim

Chain of Identity / Chain of Custody

Hasta kimliği her kritik transferde iki bağımsız unsurla doğrulanır.

Ürün etiketi, benzersiz kimlik ve taşıma dokümanı eşleştirilir.

Teslim-alım zamanları ve sorumlu kişiler kaydedilir.

Sapma varsa ürün kullanımı öncesi karantina/eskalasyon

Aferez süreci riskleri

Uygun hasta ve doğru zamanlama

Vasküler erişim, antikoagülasyon ve işlem toleransı

Hedef hücre sayısı/ürün kriterleri

Etiketleme ve paketleme

Üretim bekleme dönemi

Bridging tedavi kararlarının protokol uyumu

Enfeksiyon ve hastalık progresyonunun aktif takibi

Lenfodeplesyon öncesi yeniden uygunluk

Ürün gecikmesi/üretim başarısızlığı için alternatif plan

IMP / hücresel ürün yönetimi

Teslim alma ve sıcaklık kontrolü

Saklama koşulları ve erişim yetkisi

Hazırlama/çözme zamanının infüzyonla senkronizasyonu

Doz/ürün/hasta doğrulaması

Biyolojik örnek yönetimi

Doğru tüp, doğru zaman, doğru hasta

Pre-analitik koşullar: süre, sıcaklık, santrifüj

Aliquot ve etiket standardı

Kuru buz/kargo planı ve hafta sonu riski

Veri bütünlüğü: ALCOA+

Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate

Complete, Consistent, Enduring, Available

Kaynak veri tanımı çalışma başında netleştirilmeli

Geç veri girişi ve geriye dönük kayıtlar risk sinyali olarak ele alınmalı

Kaynak veri stratejisi

Hangi veri nerede 'source' kabul edilecek?

EMR, kağıt form, cihaz çıktısı ve ePRO arasındaki ilişki

Kopya kayıtlar ve transkripsiyon riskleri

Düzeltmelerin audit trail ile izlenebilirliği

eCRF ve query yönetimi

Kritik veri alanları için öncelikli giriş hedefi

Query yaşlanması için eşikler

Tekrarlayan query tiplerinde kök neden analizi

Veri giriş hızını kaliteyle birlikte izleme

KRI nedir?

Key Risk Indicator: riskin gerçekleşmeye başladığını gösteren ölçülebilir sinyal

Merkez düzeyinde erken uyarı sağlar.

KRI, CtQ ile bağlantılı olmalı

Eşik aşımı otomatik olarak 'hata' değil; inceleme ve bağlam gerektirir.

Merkez için KRI örnekleri

Onam hatası oranı

Kritik protokol sapması oranı

SAE geç bildirim oranı

Ziyaret pencere dışı oranı

QTL ve KRI farkı

KRI çoğunlukla süreç/merkez düzeyinde erken sinyal üretir.

QTL çalışma düzeyinde kabul edilebilir sapma sınırını temsil eder.

QTL aşımı sistematik sorunu ve sonuç yorumuna etkisini gündeme getirir.

Merkez kendi iç 'action limit'lerini sponsor QTL'lerinden daha erken belirleyebilir.

Dashboard: tek ekranda merkez sağlığı

Güvenlik: SAE timeliness, toksisite olayları

Operasyon: ziyaret/örnek/ürün zamanlaması

Veri: giriş gecikmesi, query, eksik veri

Kalite: sapmalar, CAPA, eğitim

Trafik ışığı modeli

Yeşil: beklenen varyasyon, rutin takip

Sarı: trend veya eşik yaklaşımı; hedefli inceleme

Kırmızı: CtQ etkisi olası; hızlı eskalasyon ve aksiyon

Renkler objektif metrik + klinik bağlamla belirlenmelidir.

Günlük–haftalık–aylık kontrol ritmi

Günlük: kritik hasta/ürün/güvenlik görevleri

Haftalık: ziyaret pencereleri, query, sapma ve örnek trendleri

Aylık: KRI dashboard, kapasite, CAPA etkinliği

Çeyreklik: risk kaydı ve SOP/proses gözden geçirme

Huddle: 15 dakikalık operasyonel kontrol

Bugünün kritik hastaları ve zaman pencereleri

Beklenen ürün/örnek/lojistik olayları

Açık güvenlik ve veri riskleri

Kim, neyi, ne zamana kadar yapacak?

Eskalasyon matrisi

Seviye 1: koordinatör çözebilir.

Seviye 2: PI/sub-I kararı gerekir.

Seviye 3: sponsor/medical monitor/quality bilgilendirilir.

Seviye 4: acil güvenlik/ürün bütünlüğü → işlem durdurma düşünülebilir.

Protokol sapması yönetimi

Önce katılımcı güvenliği

Sapmayı tanımla ve gerçek zamanlı belgele

Kritiklik sınıflaması yap

Tekil hata mı, sistemik trend mi?

Kök neden analizi: 5 Why + süreç haritası

'Personel hatası' kök neden değildir.

İş akışı, arayüz, eğitim, yük, iletişim ve sistem faktörlerini incele

Hatanın oluşmasını kolaylaştıran koşulları bul

Düzeltici aksiyonu kök nedene bağla

CAPA: güçlü ve zayıf örnek

Zayıf: 'ekibe yeniden eğitim verildi'.

Güçlü: süreç değişikliği + sorumlu + tarih + ölçülebilir çıktı.

Preventive action benzer olayın başka çalışmalarda oluşmasını engeller.

CAPA kapanışı = aksiyon tamamlandı değil; etkinliği kanıtlandı.

Merkez içi kalite kontrol

Yüksek riskli süreçlerde ikinci göz kontrolü

Rastgele dosya değil, CtQ odaklı örnekleme

Yeni personel ve yeni çalışma başlangıcında yoğunlaştırılmış kontrol

Trend düzelince kontrol yoğunluğu azaltılabilir.

Inspection readiness: her gün hazır olmak

Essential records güncel ve erişilebilir.

Delegasyon/eğitim kayıtları gerçek uygulamayla uyumlu

Kritik kararların gerekçesi belgelenmiş

Sapma ve CAPA zinciri kapanmış

Seçilmiş kaynaklar

ICH E6(R3) — Risk-proportionate quality management

ICH E8(R1) — Critical-to-Quality factors

FDA 2023 — Risk-Based Monitoring Q&A

FDA 2013 — Risk-Based Monitoring Guidance

FDA 2024 — QbD + RBM workshop

Allojenik Kök Hücre Naklinde Treosülfan Temelli Hazırlama Rejimi ve VOD/SOS Güvenliği

Süleyman Arslan, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Ahmet Kaya, Soykan Biçim, Haluk Şeker

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Kemik İliği Nakli Ünitesi, Malatya

Amaç: Treosülfan ve fludarabin temelli hazırlama rejimi uygulanan allojenik kök hücre nakli hastalarında hepatik veno-oklüzif hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD/SOS) sıklığını ve klinik güvenlik profilini değerlendirmek.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 2024 ile Ağustos 2026 arasında treosülfan temelli hazırlama rejimiyle allojenik kök hücre nakli yapılan 109 hasta alındı. Hazırlama rejimi treosülfan 12 g/m²/gün (üç gün) ve fludarabin 30 mg/m²/gün (beş gün) içeriyordu. Tüm hastalara ursodeoksikolik asit (UDCA) 3 × 250 mg profilaksisi uygulandı; ek farmakolojik VOD/SOS profilaksisi verilmedi. Klinik izlemde kilo artışı, sağ üst kadran ağrısı veya ağrılı hepatomegali, asit, bilirubin ve gerektiğinde görüntüleme bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 41'i 2024, 44'ü 2025 ve 24'ü Ağustos 2026'ya kadar nakil oldu. Altta yatan tanılar akut miyeloid lösemi (n=61), akut lenfoblastik lösemi (n=27), miyelodisplastik sendrom (n=9), aplastik anemi (n=5), miyelofibrozis (n=4) ve diğer tanılardı (n=3). VOD/SOS bir hastada görüldü (1/109; %0,9).

Sonuç: Bu tek merkezli seride treosülfan ve fludarabin temelli hazırlama rejimi, rutin UDCA profilaksisi eşliğinde düşük VOD/SOS sıklığıyla ilişkiliydi. Retrospektif tasarım ve karşılaştırma kolunun bulunmaması, rejimin diğer hazırlama seçeneklerine göre üstünlüğüne ilişkin çıkarımı sınırlar. Bulguların prospektif ve karşılaştırmalı çalışmalarla değerlendirilmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, treosülfan, fludarabin, VOD/SOS, ursodeoksikolik asit

SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU (SOS/VOD): ERKEN TANIDAN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİYE

Tuğba Zorlu

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

1. GİRİŞ

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), tarihsel adıyla hepatik veno-oklüzif hastalık (VOD), hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) erken döneminde görülen en önemli endotel hasarı sendromlarından biridir. Patolojik sürecin terminal hepatik venlerden önce sinüzoidal endotel düzeyinde başlaması nedeniyle "SOS" terimi güncel patobiyolojiyi daha doğru yansıtır. Klinik tablo sıvı retansiyonu, hızlı kilo artışı, ağrılı hepatomegali, asit ve hiperbilirubinemi ile karakterizedir; ilerleyen olgularda böbrek ve solunum yetmezliği başta olmak üzere çoklu organ disfonksiyonu gelişebilir [1,2].

Bildirilen insidans geniş bir aralık göstermektedir. Bu değişkenlik; nakil tipi, hazırlama rejiminin yoğunluğu, hasta risk profili ve kullanılan tanı ölçütlerinin farklı olmasından kaynaklanır. Modern serilerde insidans geçmiş dönemlere göre azalmış olsa da ağır SOS/VOD, yüksek mortalitesi nedeniyle klinik önemini korumaktadır [1-3]. Erken tanı ve geri dönüşsüz organ hasarı gelişmeden hedefe yönelik tedavinin başlanması, klinik sonlanımı belirleyen temel unsurlardır.

2. PATOFİZYOLOJİ

Hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ve/veya total vücut ışınlamasının toksik metabolitleri, hepatik asinusun özellikle zon 3 bölgesindeki sinüzoidal endotel hücrelerinde hasar oluşturur. Endotel hücrelerinin aktivasyonu ve şişmesi, hücreler arası bağlantıların bozulmasına yol açar. Eritrositler, lökositler ve hücresel artıklar Disse aralığına geçerek endotel tabakasını disseke eder. Doku faktörü ve von Willebrand faktörü salınımı artarken doğal antikoagülan ve fibrinolitik denge bozulur. Sonuçta mikrotrombüsler, sinüzoidal daralma ve küçük hepatik venüllerde obstrüksiyon gelişir [1,4].

Azalan sinüzoidal akım, postsinüzoidal portal hipertansiyon ve hepatoselüler nekrozla sonuçlanır. Klinik olarak bu süreç hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, asit ve sıvı retansiyonu şeklinde yansır. Endotel hasarının sistemik niteliği, böbrek ve akciğer disfonksiyonunun tabloya eklenmesini açıklar. Bu nedenle SOS/VOD yalnızca lokal bir karaciğer hastalığı değil, ilerlediğinde sistemik endotel hasarı ve organ yetmezliği sendromudur.

3. RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Risk değerlendirmesi nakil öncesinde yapılmalı ve hasta, hastalık ile nakil ilişkili faktörler birlikte ele alınmalıdır. Önceden var olan fibrozis veya siroz, aktif viral hepatit, artmış transaminazlar, demir yükü, ileri yaş, düşük performans durumu ve metabolik sendrom hasta ilişkili riskler arasındadır. İleri veya dirençli hematolojik hastalık, ikinci HKHN, abdominal/hepatik radyoterapi ve gemtuzumab ozogamisin ya da inotuzumab ozogamisin maruziyeti riski artırabilir [1,2].

Miyeloablatif hazırlama, oral veya yüksek doz intravenöz busulfan, yüksek doz treosulfan ve yüksek doz total vücut ışınlaması nakil ilişkili başlıca risklerdir. HLA uyumsuz veya akraba dışı donör, sirolimus ile kalsinörin inhibitörünün birlikte kullanıldığı graft-versus-host hastalığı profilaksisi, parenteral beslenme ve eş zamanlı hepatotoksik ilaçlar da dikkate alınmalıdır. EBMT şiddet sınıflamasında iki veya daha fazla risk faktörünün varlığı hastanın bir üst şiddet düzeyinde değerlendirilmesini gerektirir [1].

4. TANIDA GÜNCEL YAKLAŞIM

4.1. Klinik alarm bulguları

En erken ve objektif bulgulardan biri hızlı kilo artışıdır. Bu nedenle nakil döneminde hastalar aynı koşullarda günde en az bir, tercihen iki kez tartılmalı; aldığı-çıkardığı sıvı ve kümülatif sıvı dengesi kaydedilmelidir. Ağrılı hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, asit ve açıklanamayan trombosit transfüzyon refrakterliği erken uyarı bulgularıdır. Bilirubin ≥2 mg/dL klasik hastalık için temel ölçütlerden biri olsa da geç başlangıçlı veya erken evre hastalık anikterik olabilir [1,5].

EBMT 2023 sınıflamasının gerçek yaşam doğrulamasında “olası” SOS/VOD tanısı, klinik tanıdan medyan beş gün önce konulmuş ve olası tanı anında hastaların yaklaşık üçte ikisinin anikterik olduğu bildirilmiştir [5]. Bu bulgu, sarılığın beklenmesinin tedavi penceresini daraltabileceğini göstermektedir.

4.2. EBMT 2023 tanı kategorileri

Kategori	Tanım
Olası (probable)	Aşağıdaki beş ölçütten en az ikisi: bilirubin ≥2 mg/dL, ağrılı hepatomegali, >%5 kilo artışı, asit veya SOS/VOD ile uyumlu ultrasonografi/elastografi bulgusu.
Klinik - klasik (≤21 gün)	Bilirubin ≥2 mg/dL ile birlikte ağrılı hepatomegali, >%5 kilo artışı ve asitten en az ikisinin bulunması.
Klinik - geç başlangıçlı (>21 gün)	Klasik ölçütler veya uyumlu ultrasonografi/hemodinamik kanıtla birlikte en az iki klinik bulgu.
Kanıtlanmış (proven)	Histolojik olarak SOS/VOD gösterilmesi veya hepatik venöz basınç gradyanının ≥10 mmHg olması.

Tablo 1. Erişkinlerde EBMT 2023 SOS/VOD tanı kategorilerinin pratik özeti [1].

4.3. Görüntüleme ve invaziv yöntemler

Doppler ultrasonografide hepatomegali, asit, safra kesesi duvar kalınlaşması, portal ven çapında artış ve portal akım hızında azalma görülebilir. Portal akımın tersine dönmesi daha spesifik olmakla birlikte genellikle geç bir bulgudur. Bu nedenle normal erken dönem Doppler incelemesi SOS/VOD'yi dışlamaz. Ultrasonografi klinik ölçütlerin yerine değil, onları desteklemek ve alternatif nedenleri değerlendirmek amacıyla kullanılmalıdır.

Karaciğer sertlik ölçümü, sinüzoidal basınç artışını invaziv olmayan biçimde yansıtabilir. Prospektif çok merkezli ELASTOVOD çalışması, karaciğer sertliğinin SOS/VOD'de diğer nakil sonrası karaciğer komplikasyonlarına göre daha yüksek olduğunu ve hastalık şiddetiyle ilişkili seyrettiğini göstermiştir. Sunulan algoritmada 6 kPa dışlama, 25 kPa doğrulama eşiği ve nakil öncesi bazal değerin üç katına çıkması birlikte değerlendirilmiştir [6]. Ölçüm tek başına tanı koydurucu kabul edilmemeli; merkez deneyimi, bazal değer ve klinik tabloyla bütünleştirilmelidir. Transjuguler karaciğer biyopsisi ve hepatik venöz basınç gradyanı ölçümü kesin tanıda değerlidir ancak trombositopeni ve kanama riski nedeniyle rutin uygulamada sınırlıdır.

4.4. Ayırıcı tanı

Karaciğer graft-versus-host hastalığı, ilaç ilişkili karaciğer hasarı, sepsis ilişkili kolestaz, viral hepatit, kalp veya böbrek yetmezliği, trombotik mikroanjiyopati ve kapiller kaçış sendromu ayırıcı tanıda yer alır. Hızlı kilo artışı ile ağrılı hepatomegalinin birlikteliği, portal hipertansiyon bulguları ve SOS/VOD ile uyumlu görüntüleme tanıyı destekler. Şistositler, belirgin laktat dehidrogenaz artışı ve hemoliz nakil ilişkili trombotik mikroanjiyopatiyi; ateş ve hemodinamik instabilite sepsisi; ekokardiyografi ve natriüretik peptitler kardiyak yüklenmeyi düşündürebilir. Tanı ölçütleri uygulanırken bulguların daha olası başka bir nedenle açıklanamaması gerekir [1].

5. ŞİDDET SINIFLAMASI VE PROGNOZ

Tanı konduğu anda şiddet derecelendirmesi yapılmalı ve klinik kötüleşme halinde tekrarlanmalıdır. Semptomların gelişme hızı, bilirubin düzeyi ve kinetiği, transaminazlar, kilo artışı, böbrek fonksiyonu ve organ disfonksiyonu birlikte değerlendirilir. Bir parametrenin daha ağır düzeyde bulunması genel derecelendirmeyi belirler. İki veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalar bir üst şiddet kategorisine yükseltilir [1].

Parametre	Hafif	Orta	Ağır	Çok ağır
Semptom süresi	>7 gün	5-7 gün	≤4 gün	Herhangi bir süre
Bilirubin	≥2-<3 mg/dL	≥3-<5 mg/dL	≥5-<8 mg/dL	≥8 mg/dL veya 48 saatte iki kat artış
Transaminaz	≤2 × ÜNS	>2-≤5 × ÜNS	>5-≤8 × ÜNS	>8 × ÜNS
Kilo artışı	-	-	≥%5	≥%10
Böbrek/organ işlevi	-	-	Yakın izlem	Böbrek işlev bozukluğu veya çoklu organ disfonksiyonu

Tablo 2. EBMT şiddet sınıflamasının pratik özeti [1]. ÜNS: üst normal sınır.

Çoklu organ disfonksiyonu, çok ağır SOS/VOD'yi tanımlar ve mortalitenin en güçlü göstergelerindendir. Güncel EBMT yaklaşımı, organ disfonksiyonunun nesnel değerlendirilmesi için Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorunu kullanır. Tanıdan itibaren SOFA skorunda en az iki puanlık artış sistemik kötüleşme açısından önemlidir [1,5].

6. KORUNMA

6.1. Risk azaltıcı önlemler

Korunma, nakil öncesi risk taramasıyla başlar. Gereksiz hepatotoksik ilaçlar kesilmeli veya daha güvenli seçeneklerle değiştirilmelidir. Hazırlama rejimi hastanın yaşı, komorbiditeleri ve hastalık durumuna göre uyarlanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda farmakokinetik izlemle busulfan maruziyetinin kontrolü, sirolimus ile kalsinörin inhibitörü kombinasyonundan kaçınma, enteral beslenmenin tercih edilmesi ve sıvı yüklenmesinin önlenmesi yararlı stratejilerdir [2].

6.2. Farmakolojik profilaksi

Ursodeoksikolik asidin hazırlama rejimi başlangıcından nakil sonrası yaklaşık gün +90'a kadar kullanılması, erişkin HKHN alıcılarında yaygın olarak önerilir. Heparin, antitrombin ve pentoksifilinin rutin profilaktik kullanımı etkinlik yetersizliği ve/veya kanama-toksisite riski nedeniyle önerilmez [2].

Defibrotid profilaksisine ilişkin veriler heterojendir. Pediatrik yüksek riskli hastalarda daha eski randomize çalışmada SOS/VOD insidansında azalma bildirilmiştir [7]. Buna karşılık erişkin ve pediatrik yüksek/çok yüksek riskli 372 hastayı içeren HARMONY faz 3 çalışması, defibrotid eklenmesinin gün +30 SOS/VOD'suz sağkalımı iyileştirmediğini göstermiş ve çalışma yararsızlık nedeniyle erken sonlandırılmıştır [8]. Bu nedenle erişkinlerde rutin profilaktik defibrotid önerilemez; karar çok yüksek risk, yerel düzenleme ve merkez deneyimi temelinde bireyselleştirilmelidir.

7. TEDAVİ

7.1. Tedaviye başlama zamanı

Hafif hastalıkta yoğun destek tedavisi ve sık yeniden değerlendirme uygulanabilir. Orta şiddette hastalıkta defibrotid erken dönemde güçlü biçimde düşünülmelidir. Ağır veya çok ağır SOS/VOD'de tedavi gecikmeden başlanmalıdır. Şiddet ölçütlerinin tamamlanmasını ya da bilirubinin daha fazla yükselmesini beklemek, geri dönüşsüz organ hasarına yol açabilir. Genişletilmiş erişim verileri, defibrotidin tanıdan sonra daha erken başlanmasıyla gün +100 sağkalımın daha yüksek olduğunu göstermiştir [9].

7.2. Defibrotid

Defibrotid, polidispers oligonükleotid karışımıdır. Endotel koruyucu etki gösterir; prokoagülan ve hipofibrinolitik ortamı fizyolojik dengeye yaklaştırır. Erişkin ve çocuklarda önerilen doz 6 saatte bir 6,25 mg/kg intravenöz, toplam 25 mg/kg/gündür. Her doz iki saatlik infüzyonla uygulanır. Tedavi en az 21 gün sürdürülmeli; klinik bulgular tam düzelmemişse yanıt elde edilene kadar devam edilmelidir [2,10].

Aktif ve klinik olarak anlamlı kanaması olan hastalarda defibrotid başlanmamalıdır. Sistemik antikoagülan veya fibrinolitik tedaviyle birlikte kullanım kanama riskini artırır ve kaçınılmalıdır. İnvaziv işlemler öncesinde kısa yarı ömrü dikkate alınarak geçici ara verilmeli, hemostaz sağlandıktan sonra yeniden başlanmalıdır. Ağır SOS/VOD hastalarını tarihsel kontrollerle karşılaştıran faz 3 çalışmada defibrotid, gün +100 sağkalım ve tam yanıt açısından yarar göstermiştir [10]. Kontrol grubunun tarihsel olması ve hasta seçimi gibi sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

7.3. Destek tedavisi

Defibrotid destek tedavisinin yerini tutmaz. Günlük sıvı ve sodyum dengesi titizlikle yönetilmeli, nefrotoksik ve hepatotoksik ilaçlar azaltılmalıdır. Diüretikler intravasküler hacim ve böbrek perfüzyonu gözetilerek kullanılmalıdır. Solunumu etkileyen asit veya plevral efüzyonda, kanama riski değerlendirilerek drenaj düşünülebilir. Trombosit desteği klinik duruma ve girişim gereksinimine göre bireyselleştirilmelidir. Böbrek yetmezliğinde renal replasman tedavisi, solunum yetmezliğinde oksijen veya mekanik ventilasyon gerekebilir. Çoklu organ disfonksiyonu bulunan hastalar yoğun bakım, hematoloji, hepatoloji ve nefroloji ekiplerinin ortak izlemini gerektirir [2].

7.4. Yanıt ve refrakter hastalık

Tam yanıt; bilirubin ve hepatomegalinin düzelmesi, etkili diürez ve kilo kaybı, koagülopatinin gerilemesi, trombosit sayısı ve transfüzyon yanıtında iyileşme ile organ işlevlerinin toparlanmasını kapsar [11]. En az 21 günlük uygun defibrotid tedavisine rağmen düzelme göstermeyen hastalarda refrakter hastalık düşünülür. Bu grupta kanıtlanmış ek bir farmakolojik tedavi yoktur. Yüksek doz kortikosteroid, transjuguler intrahepatik portosistemik şant veya karaciğer nakli yalnızca seçilmiş olgular ve deneyimli merkezlerde, düşük düzeyli kanıtlar temelinde değerlendirilebilir [12].

KAYNAKLAR

1. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2023;58:749-754. doi:10.1038/s41409-023-01992-8.

2. Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. Bone Marrow Transplant. 2020;55:485-495. doi:10.1038/s41409-019-0705-z.

3. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16:157-168.

4. Carreras E, Diaz-Beya M, Rosiñol L, et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:1713-1720.

5. Ichikawa H, et al. Utility of the refined EBMT diagnostic and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. Bone Marrow Transplant. 2024;59:518-525. doi:10.1038/s41409-024-02215-4.

6. Ravaioli F, et al. Liver stiffness measurement for diagnosis and monitoring of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: the ELASTOVOD study. Bone Marrow Transplant. 2025;60:978-993.

7. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:1301-1309.

8. Grupp SA, et al. Defibrotide plus best supportive care compared with best supportive care alone for the prevention of sinusoidal obstruction syndrome: a randomised, phase 3 trial (HARMONY). Lancet Haematol. 2023;10:e333-e345.

9. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM, et al. Earlier defibrotide initiation post-diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome improves day

+100 survival following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2017;178:112-118.

10. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. 2016;127:1656-1665.

11. Corbacioglu S, Richardson PG. Defibrotide for children and adults with hepatic veno-occlusive disease post hematopoietic cell transplantation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11:885-898.

12. 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. Br J Haematol. 2013;163:444-457.

Multiple Myelomada CAR T Hücre Tedavisi Endikasyonları

Dr Mehmet Bakırtaş

T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Tekirdağ.

Tedavinin temel hedefi, derin ve kalıcı hastalık kontrolüdür. Yanıtın derinliğini değerlendirmede ölçülebilir kalıntı hastalık (MRD) negatifliği öne çıkıyor. MRD negatifliği ile daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) arasındaki ilişkiyi göstermektedir.Bununla birlikte, MRD negatifliği tek başına kür anlamına gelmiyor. [1]

Yeni tanıda başlangıç yaklaşımı, hastanın nakle uygunluğuna ve hastalık riskine göre şekillenmektedir. Güncel kılavuz ve tedavi algoritmalarında, nakle uygun hastalarda antiCD38 antikoru içeren dörtlü tedaviler, otolog kök hücre nakli ve idame tedavisi önemli yer tutmaktadır. Yüksek riskli hastalarda tedavinin yoğunluğu ve tandem naklin yeri ayrıca yer tutmaktadır.CART'nin bu aşamadaki konumu ise esas olarak devam eden klinik çalışmalar üzerinden ele alınmaktadır.[2]

CART'nin daha erken basamaklara taşınması sunumun ana eksenlerinden biridir.İdecabtagene vicleucel (idecel) ve ciltacabtagene autoleucel (ciltacel), nükseden veya tedaviye dirençli miyelomdaki çalışmalarla sunuluyor. CARTITUDE4 ve KarMMa3 erken nüks basamaklarını, CARTITUDE5 ve CARTITUDE6 ise yeni tanıdaki kullanımı araştırıyor. Özellikle CARTITUDE6, nakle uygun yeni tanılı hastalarda daratumumabVRd sonrasında ciltacel ile otolog nakli karşılaştırıyor. Bu nedenle, erken nüksteki kullanım verileri ile yeni tanıda naklin yerine geçme olasılığı aynı kanıt düzeyinde değerlendirilmemelidir. [3]

Etkinlik bulguları, uzun süreli remisyon olasılığını destekliyor. CARTITUDE4 bölümünde, ciltacel ile standart tedavi karşılaştırılıyor ve standart riskli hastalarda derin yanıtlar ile uzun süreli hastalık kontrolü vurgulanıyor. CARTITUDE1'in uzun dönem sonuçlarını aktaran tabloda ise beş yılın üzerindeki takipte hastaların yaklaşık %33'ünün progresyonsuz kaldığı, medyan genel sağkalımın 60,6 ay olduğu bildiriliyor. Bunlar belirli çalışma popülasyonlarına ait sonuçlardır, bütün miyelom hastaları için beklenen sonuç olarak yorumlanamaz. [4]

Yüksek riskli yeni tanıda sonuçlar umut verici olmakla birlikte erken aşamadadır. BCMA ve CD19'u birlikte hedefleyen GC012F/AZD0120 gibi yaklaşımları da tanıtıyor. Faz I çalışma örneği, derin yanıt potansiyelini göstermek için kullanılıyor. Bu bulgular, daha büyük ve karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarından ayrı ele alınması gereken erken klinik kanıtlardır. [5]

Çoklu tedavi direnci, yeni immünoterapilere duyulan ihtiyacı açıklıyor. 249 hastalık retrospektif seride, üç ilaç sınıfına direnç geliştikten sonra medyan PFS 4 ay, medyan OS yaklaşık 1 yıl olarak bildiriliyor. MAMMOTH çalışmasının sunulan sonuçlarında da antiCD38 tedavisine dirençli hastalarda kısa sağkalım süreleri görülüyor. Bu tarihsel

veriler, yeni tedaviler öncesindeki karşılanmamış ihtiyacı gösteriyor. CART çalışmalarının sonuçlarıyla doğrudan, bire bir karşılaştırma oluşturmuyor. [6]

Bispesifik antikorlar ve yeni hedefler, CART'ye paralel gelişen seçeneklerdir. Teclistamab ve talquetamabın yanı sıra bunların kombinasyonlarını, GPRC5D hedefli tedavileri ve trispesifik yaklaşımları ele alıyor. Ekstramedüller hastalığı olan hastalardaki RedirectTT1 verilerini aktaran bölümde, talquetamab–teclistamab kombinasyonu için %79 genel yanıt oranı ve %61 düzeyinde 12 aylık PFS bildiriliyor. Farklı çalışmaların hasta özellikleri, önceki tedavileri ve takip süreleri değiştiği için bu oranlar tedaviler arasında doğrudan üstünlük sıralaması kurmaya yetmiyor. [7]

Klinik yarar, güvenlik yüküyle birlikte ele alınıyor.CART ve bispesifik tedavi bölümlerinde sitokin salınım sendromu (CRS), nörolojik toksisite (ICANS), sitopeniler ve enfeksiyonlar yer alıyor. RedirectTT1'in ekstramedüller hastalık bölümünde derece 3–4 enfeksiyon oranı %31, enfeksiyona bağlı ölüm sayısı 5 olarak aktarılıyor. Bu bulgular, yüksek yanıt oranlarının yanında destek tedavisi ve yakın izlemin önemini gösteriyor. [7]

Türkiye'de uygulanabilirlik ayrı bir başlıktır.Ülkedeki tedavi basamaklarını 25 Mart 2025 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği değişikliğine göre hazırlanmış bir şemayla ele alıyor. Uluslararası çalışma sonuçları, ruhsat durumu ve Türkiye'de geri ödeme kapsamında erişim birbirinden farklı konulardır. Sunumdaki bu şema, Eylül 2026 itibarıyla güncel erişim durumunun bağımsız doğrulaması olarak kabul edilemez. [8]

Genel Sonuç: CART ve diğer T hücresini yönlendiren tedavilerin miyelomda daha derin ve uzun süreli yanıtlar sağlayabildiği, araştırmaların bu tedavileri daha erken basamaklara taşıdığıdır. Tedavi seçimi ise hastalık riski, önceki tedavilere direnç, güvenlik ve erişim koşullarıyla birlikte değerlendirilir. Yeni tanıda naklin yerini alma ve en uygun tedavi sıralaması soruları açık kalmaktadır.

Kaynaklar

Munshi NC ve ark. Blood Advances.2020;4(23):5988–5999.

NCCN 2026; EHA–EMN 2025. Nature Reviews Clinical Oncology. 2025;22:680–700.

ClinicalTrials.gov. CARTITUDE4: NCT04181827; CARTITUDE5: NCT04923893; CARTITUDE6: NCT05257083; KarMMa3: NCT03651128.

CARTITUDE4 ve CARTITUDE1 sonuçları. "R/R MM'de CiltacellAnitocell".

Du J ve ark. ASH 2023. GC012F faz I çalışma güncellemesi, bildiri 1022. Sunum: slayt 21, BCMA/CD19 çift hedefli CART çalışması.

Zanwar ve ark. Leukemia. 2022;36:873. Gandhi ve ark. Leukemia. 2019;33:2266.".

RedirectTT1 faz II sonuçları.

25.03.2025 tarihli, 32852 sayılı SUT Değişiklik Tebliği.

Granülosit Transfüzyonu Uygulanan Hematolojik Hastalarda Hematolojik Yanıt ve Erken Klinik Sonuçlar: Tek Merkez Deneyimi

Seda Yılmaz[1], Mariye Doğru[1], Esma Tatar[1], Ali Kürşat Tuna[1], Melike Yeğin Kubatoğlu[1], Abdulkadir Baştürk[1]

[1] S.B.Ü. Konya Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Konya, Türkiye

Giriş ve Amaç: Uzamış ve ağır nötropeni, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda invaziv bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Antimikrobiyal tedaviye rağmen enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı seçilmiş hastalarda granülosit transfüzyonu destek tedavisi olarak uygulanabilmektedir. Bununla birlikte granülosit transfüzyonunun klinik etkinliğine ilişkin veriler sınırlı ve heterojendir. Bu çalışmada granülosit transfüzyonu uygulanan hematolojik hastalarda transfüzyon sonrası hematolojik yanıtın, inflamatuvar belirteçlerdeki değişimin ve erken dönem klinik sonuçların değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Granülosit transfüzyonu uygulanan 8 hastaya ait toplam 27 işlem retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, mikrobiyolojik bulguları, aferez ve ürün özellikleri ile transfüzyon öncesi ve sonrası lökosit (WBC), mutlak nötrofil sayısı (ANC), hemoglobin, trombosit, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin değerleri incelendi. Aynı hastaya birden fazla işlem uygulanması nedeniyle ana hematolojik analiz hasta düzeyinde gerçekleştirildi. Eşleştirilmiş karşılaştırmalarda Wilcoxon signed-rank testi, korelasyon analizlerinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 62,5 yıl [IQR: 49,3–66,5] idi. Dört hastada (%50,0) akut miyeloid lösemi bulunmaktaydı. Altı hastada (%75,0) mikrobiyolojik etken saptandı. Aferez işlemlerinin medyan süresi 205 dakika [IQR: 191,5–222], transfüze edilen medyan granülosit ürün miktarı $2,77\times10^8$/kg [IQR: 2,43–3,80] idi. Hasta düzeyindeki analizde WBC medyanı işlem öncesi 830,0 [IQR: 512,9–1.100,6] iken işlem sonrasında 1.346,3'e [IQR: 719,4–1.625,6] yükseldi ($p = 0,016$). ANC medyanı ise 552,5'ten [IQR: 446,7–694,2] 873,8'e [IQR: 669,2–1.478,5] yükseldi ($p = 0,016$). İşlem düzeyindeki destekleyici analizde de WBC ($p = 0,011$) ve ANC ($p = 0,005$) artışı anlamlıydı. Başlangıç ANC değeri <500/µL olan 18 işlemin 9'unda (%50,0) transfüzyon sonrası ANC ≥500/µL düzeyine ulaştı. CRP düzeylerinde azalma eğilimi olmakla birlikte fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p = 0,076$); prokalsitonin düzeylerinde de anlamlı değişiklik saptanmadı ($p = 0,261$). Yedi günlük mortalite %37,5, 30 günlük mortalite %50,0 olarak bulundu.

Sonuç: Granülosit transfüzyonu, bu hasta grubunda kısa dönemde WBC ve ANC artışı ile ilişkili bulundu. Hematolojik yanıtın tekrarlayan işlemler dikkate alınarak yapılan hasta düzeyindeki analizde de devam etmesi, granülosit transfüzyonunun kısa dönem nötrofil replesmanı sağlayabildiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte kontrol grubunun bulunmaması ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle enfeksiyon kontrolü ve

sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin nedensel bir çıkarım yapılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon; granülosit transfüzyonu; nötropeni

Tablo-1: Hastaların demografik, klinik ve mikrobiyolojik özellikleri

Genel özellik	Sonuç
Hasta sayısı	8
Toplam işlem sayısı	27
Hasta yaşı, medyan [IQR]	62.5 [49.2–66.5]
Hasta ağırlığı, medyan [IQR], kg	83.0 [78.8–90.0]
Hasta başına işlem sayısı, medyan [IQR]	3.5 [3.0–4.0]
AML	4/8 (%50,0)
Remisyonda hastalık	5/8 (%62,5)
Aktif hastalık	3/8 (%37,5)
Nakil öyküsü	2/8 (%25,0)
Kültür pozitifliği	6/8 (%75,0)
Pseudomonas saptanan hasta	4/8 (%50,0)
Klebsiella saptanan hasta	2/8 (%25,0)
Aspergillus saptanan hasta	1/8 (%12,5)
7 günlük mortalite	3/8 (%37,5)
30 günlük mortalite	4/8 (%50,0)

Tablo-2: Granülosit transfüzyonu öncesi ve sonrası WBC ve ANC değerlerinin hasta düzeyinde karşılaştırılması

Ana analiz (hasta düzeyi)	n	İşlem öncesi medyan [IQR]	İşlem sonrası medyan [IQR]	Değişim medyan [IQR]	p
WBC	8	830.0 [512.9–1100.6]	1346.3 [719.4–1625.6]	+246.7 [+194.4 –+880.6]	0,016
ANC	8	552.5 [446.7–694.2]	873.8 [669.2–1478.5]	+282.5 [+210.6 –+878.1]	0,016

Kaynaklar:

Barzin, A., Maquet, C., Devey, A., Gothot, A., Dubois, B., Beguin, Y., Caers, J., & Servais, S. (2024). Y a-t-il une place pour les transfusions de granulocytes en 2023 ? [Is

there a place for granulocytes transfusions in 2023 ?]. Revue medicale de Liege, 79(2), 80–87.

Gea-Banacloche J. (2017). Granulocyte transfusions: A concise review for practitioners. Cytotherapy, 19(11), 1256–1269. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.08.012

Price, T. H., Boeckh, M., Harrison, R. W., McCullough, J., Ness, P. M., Strauss, R. G., Nichols, W. G., Hamza, T. H., Cushing, M. M., King, K. E., Young, J. A., Williams, E., McFarland, J., Holter Chakrabarty, J., Sloan, S. R., Friedman, D., Parekh, S., Sachais, B. S., Kiss, J. E., & Assmann, S. F. (2015). Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood, 126(18), 2153–2161. https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-645986

Estcourt, L. J., Stanworth, S. J., Hopewell, S., Doree, C., Trivella, M., & Massey, E. (2016). Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. The Cochrane database of systematic reviews, 4(4), CD005339. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005339.pub2

Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Poor Graft Function Tedavisinde Mezenkimal Stromal Hücre Uygulaması: Tek Merkez Gerçek Yaşam Vaka Serisi

Tuğba Zorlu[1], Tuğçe Nur Yiğenoğlu[1], Mehmet Sinan Dal[1], Dicle İskender[1], Bahar Uncu Ulu[1], Fevzi Altuntaş[12]

[1] *Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Kliniği*

[2] *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Hematoloji Kliniği*

Giriş ve Amaç: Poor graft function (PGF), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT) sonrasında yeterli donör kimerizmine rağmen hematopoietik fonksiyonların yetersiz kalması ile karakterize [1,2], uzamış sitopeniler, transfüzyon gereksinimi, enfeksiyon ve kanama komplikasyonları nedeniyle önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir klinik tablodur. Optimal tedavi yaklaşımı henüz net olarak tanımlanmamıştır. Mezenkimal stromal hücrelerin (MSC), hematopoietik mikroçevreyi destekleyici ve immünomodülatör özellikleri nedeniyle PGF tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceği düşünülmektedir [2–4]. Bu çalışmada, allo-HSCT sonrası PGF gelişen ve MSC uygulanan hastaların klinik özelliklerinin, hematolojik yanıtlarının ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde allo-HSCT sonrası PGF gelişen ve MSC uygulanan altı erişkin hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri, transplantasyon özellikleri, infüze edilen CD34+ hücre dozu, PGF gelişim zamanı, kemik iliği sellülaritesi, donör kimerizmi, eşlik eden graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve enfeksiyonlar ile PGF öncesinde ve MSC ile eş zamanlı uygulanan destek tedavileri kaydedildi.Tüm hastalara umbilikal kord kaynaklı MSC iki infüzyon halinde uygulandı. Uygulanan MSC dozları 100–200 milyon hücre arasında değişmekteydi. Hematolojik yanıt değerlendirmesinde MSC öncesi ve sonrasındaki mutlak nötrofil sayısı (ANC), hemoglobin ve trombosit düzeyleri, transfüzyon gereksinimi ve büyüme faktörü kullanımı dikkate alındı. Hastalar tam yanıt (CR), parsiyel yanıt (PR) veya yanıtsız (NR) olarak değerlendirildi. MSC ilişkili infüzyon reaksiyonları, enfeksiyon, GVHD ve sağkalım sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya medyan yaşı 50 yıl (aralık, 29–61) olan altı hasta dâhil edildi; hastaların beşi (%83,3) erkekti. Primer hematolojik hastalıklar iki hastada akut lenfoblastik lösemi, birer hastada akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom, diffüz büyük B hücreli lenfoma ve blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi idi.Allo-HSCT ile PGF gelişimi arasındaki medyan süre 104,5 gün (aralık, 42–148) idi. Hastaların tamamında periferik kan kök hücreleri greft kaynağı olarak kullanılmıştı. Medyan infüze edilen CD34+ hücre dozu yaklaşık $7{,}8\times10^{6}$/kg idi. PGF değerlendirmesi sırasında donör kimerizmi tüm hastalarda %97–99 düzeyindeydi ve kemik iliği sellülaritesi %15–50 arasında değişmekteydi.MSC uygulaması öncesinde hastaların çoğunda eltrombopag ve/veya G-CSF dâhil destek tedavileri kullanılmıştı. MSC tedavisi sonrasında dört hastada tam yanıt (%66,7), bir hastada parsiyel yanıt (%16,7) elde edilirken bir hasta (%16,7)

yanıtsız olarak değerlendirildi. Buna göre toplam hematolojik yanıt oranı %83,3 (5/6) idi. Yanıt veren hastalarda nötrofil, hemoglobin ve/veya trombosit değerlerinde iyileşme ve gerektiğinde transfüzyon gereksiniminde azalma gözlendi.MSC uygulamaları genel olarak iyi tolere edildi. Bir hastada infüzyon ilişkili reaksiyon gözlendi. Son takipte beş hasta (%83,3) hayattaydı. Hematolojik yanıt elde edilemeyen bir hasta takip sırasında sepsis nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Bu tek merkezli gerçek yaşam vaka serisinde, allo-HSCT sonrası PGF gelişen hastalarda MSC uygulaması sonrasında yüksek oranda hematolojik yanıt gözlenmiş ve tedavi genel olarak iyi tolere edilmiştir. Bulgularımız MSC uygulamasının PGF'de hematopoietik iyileşmeyi destekleyebilecek bir tedavi yaklaşımı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte hasta sayısının sınırlı olması, retrospektif tasarım ve eş zamanlı TPO reseptör agonisti ve/veya G-CSF kullanımının bulunması nedeniyle hematolojik iyileşmenin yalnızca MSC tedavisine atfedilmesi mümkün değildir. PGF tedavisinde MSC'nin etkinliğinin ve optimal uygulama stratejisinin belirlenmesi için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Poor graft function, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, mezenkimal stromal hücre, hematopoietik iyileşme, sitopeni

Tablo 1. PGF hastalarının klinik özellikleri ve MSC sonrası sonuçları

Özellik	Sonuç:
Hasta sayısı	6
Yaş, medyan (aralık)	50 (29–61)
Erkek cinsiyet	5/6 (%83,3)
Periferik kan greft kaynağı	6/6 (%100)
CD34+ hücre dozu, medyan	7,8 ×10⁶/kg
PGF gelişim zamanı, medyan (aralık)	104,5 (42–148) gün
Donör kimerizmi	%97–99
MSC uygulama sayısı	2
MSC dozu	100–200 ×10⁶ hücre
Tam yanıt (CR)	4/6 (%66,7)
Parsiyel yanıt (PR)	1/6 (%16,7)
Toplam yanıt (ORR)	5/6 (%83,3)
Yanıtsız (NR)	1/6 (%16,7)
İnfüzyon reaksiyonu	1/6 (%16,7)
Son takipte sağ	5/6 (%83,3)
Eksitus	1/6 (%16,7), sepsis

Kaynaklar:

1. Sureda A, Carpenter PA, Bacigalupo A, Bhatt VR, de la Fuente J, Ho A, Kean L, Lee JW, Sánchez-Ortega I, Savani BN, Schetelig J, Stadtmauer EA, Takahashi Y, Atsuta Y, Koreth J, Kröger N, Ljungman P, Okamoto S, Popat U, Soiffer R, Stefanski HE, Kharfan-Dabaja MA. Harmonizing definitions for hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the EBMT, ASTCT, CIBMTR, and APBMT. Bone Marrow Transplant. 2024 Jun;59(6):832-837. doi: 10.1038/s41409-024-02251-0. Epub 2024 Mar 5. Erratum in: Bone Marrow Transplant. 2024 Sep;59(9):1335. doi: 10.1038/s41409-024-02336-w. PMID: 38443706; PMCID: PMC11161398.

2. Prabahran A, Koldej R, Chee L, Ritchie D. Clinical features, pathophysiology, and therapy of poor graft function post-allogeneic stem cell transplantation. Blood Adv. 2022 Mar 22;6(6):1947-1959. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004537. PMID: 34492685; PMCID: PMC8941468.

3. Liu X, Wu M, Peng Y, Chen X, Sun J, Huang F, Fan Z, Zhou H, Wu X, Yu G, Zhang X, Li Y, Xiao Y, Song C, Xiang AP, Liu Q. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: a pilot prospective study. Cell Transplant. 2014;23(9):1087-98. doi: 10.3727/096368912X661319. PMID: 23294601.

4. Servais S, Baron F, Lechanteur C, Seidel L, Baudoux E, Briquet A, Selleslag D, Maertens J, Poire X, Schroyens W, Graux C, De Becker A, Zachee P, Ory A, Herman J, Kerre T, Beguin Y. Multipotent mesenchymal stromal cells as treatment for poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A multicenter prospective analysis. Front Immunol. 2023 Feb 1;14:1106464. doi: 10.3389/fimmu.2023.1106464. PMID: 36817464; PMCID: PMC9929549.

HBsAg Pozitif Hastalarda Splenomegali ile Prezente Olan Splenik Marjinal Zon Lenfoma: Üç Olgunun Sunumu

Aslı Odabaşı Giden

Ordu devlet hastanesi

Giriş

Splenik marjinal zon lenfoma (SMZL), nadir görülen indolen B hücreli non-Hodgkin lenfoma alt tiplerinden biridir ve sıklıkla splenomegali ile prezente olur. Kronik viral enfeksiyonların özellikle hepatit virüslerinin lenfomagenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir.[1,2]

Olgu 1

70 yaşında kadın hasta halsizlik şikayeti ile dış merkeze başvurmuş, yapılan tetkiklerde anemi ve lökositoz saptanması üzerine kliniğimize yönlendirilmiştir. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9 g/dL, lökosit 13.12×10^9/L, lenfosit 10.17×10^9/L, nötrofil 1.77×10^9/L ve trombosit 97×10^9/L olarak saptandı. Viral serolojide Anti-HBc IgM ve Anti-HBc IgG pozitifliği mevcuttu. HBV DNA negatif olarak değerlendirildi. Görüntülemelerde dalak boyutu 220 mm olarak ölçüldü. Portal hipertansiyon bulgusu, anlamlı lenfadenopati ve PET/BT'de patolojik metabolik tutulum saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonunda lenfoid hücre infiltrasyonu izlendi. Kemik iliği biyopsisi, flow sitometri ve klinik değerlendirme sonucunda hastaya splenik marjinal zon lenfoma (SMZL) tanısı konuldu. Anti-HBc IgM pozitifliği nedeniyle gastroenteroloji polikliniğine yönlendirilen hasta akut HBV enfeksiyonu olarak değerlendirildi ve entekavir tedavisi başlandı. Antiviral tedavi sonrası rituksimab Bendamustin tedavisi planlanarak takibe alındı.[1,3]

Olgu 2

45 yaşında erkek hasta splenomegali saptanması nedeniyle kliniğimize yönlendirildi. Ultrasonografide dalak boyutu 190 mm olarak ölçüldü. Yaklaşık 2 cm servikal lenfadenopati dışında ek patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 10.4 g/dL, lökosit 10.02×10^9/L, nötrofil 4.77×10^9/L ve trombosit 87×10^9/L idi. Viral serolojide Anti-HBc IgM negatif, Anti-HBc IgG pozitif saptandı. Hastanın iki yıldır entekavir tedavisi aldığı öğrenildi. HBV DNA düzeyinin 2 yıl önce 7.8×10^3 IU/mL olduğu belirlendi. PET/BT incelemesinde patolojik metabolik tutulum saptanmadı. Kemik iliği biyopsisi, flow sitometri ve klinik değerlendirme sonucunda hastaya SMZL tanısı konuldu. Hastanın rituksimab-bendamustin tedavisi başlanmak üzere takibe alınmasına karar verildi.[1,4]

Olgu 3

60 yaşında erkek hasta splenomegali nedeniyle başvurdu. Görüntülemelerde dalak boyutu 220 mm olarak ölçüldü. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 11 g/dL, trombosit 85×10^9/L ve nötrofil sayısı 3.2×10^9/L idi. Viral serolojide HBsAg pozitif saptandı. HBV DNA düzeyi 8.9×10^1 IU/mL olarak bulundu. PET/BT incelemesinde metabolik tutulum izlenmedi. Hastaya yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda marjinal zon lenfoma ile uyumlu infiltrasyon izlendi. HBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmek üzere enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirildi.[1,4]

Tartışma

SMZL sıklıkla splenomegali ve sitopeniler ile prezente olan nadir bir lenfoma alt tipidir. Viral enfeksiyonların özellikle hepatit virüslerinin lenfomagenezde rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. HBV enfeksiyonu ile B hücreli lenfomalar arasındaki ilişki halen araştırılmaktadır.[2,5]

Bu olgu serisinde tüm hastalarda belirgin splenomegali mevcut olup PET/BT incelemelerinde belirgin metabolik aktivite saptanmamıştır. Histopatolojik değerlendirme sonucunda tüm olgular SMZL tanısı almıştır. HBV seropozitifliği bulunan hastalarda açıklanamayan splenomegali varlığında hematolojik maligniteler ayırıcı tanıda düşünülmelidir.[3,5]

Sonuç

HBsAg pozitif veya HBV seropozitif hastalarda gelişen splenomegali durumunda yalnızca enfeksiyöz nedenler değil, SMZL gibi indolen lenfomalar da ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Erken histopatolojik inceleme tanı sürecini hızlandırabilir.

Anahtar Kelimeler: Splenik marjinal zon lenfoma, HBsAg, HBV, splenomegali, lenfoma

Kaynaklar

Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical features and treatment. Br J Haematol. 2016;172(5):679-689.

Wang F, Xu RH, Han B, et al. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. Cancer. 2007;109(7):1360-1364.

Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. Leukemia. 2008;22(3):487-495.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-2390.

Zucca E, Bertoni F. The spectrum of marginal zone lymphomas: pathogenesis and treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(9):573-588.

Allojenik Kök Hücre Naklinde Post-Transplant Siklofosfamid (PTCy) ile GVHH Profilaksisi: 2023–2026 Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar: Soykan Biçim, Mehmet Ali Erkurt, Emin Kaya, İrfan Kuku, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Süleyman Aslan, Ahmet Kaya, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: 2023–2026 döneminde PTCy kullanılan allojenik nakil alıcılarının sonuçlarını değerlendirmek.

Yöntem / Sunum türü: Retrospektif tek merkezli kohort; 239 hasta. Donör türleri ve nakil sonrası klinik sonuçlar poster verilerinden derlendi.

Bulgular / İçerik: Tam uyumlu kardeş donör 170 (%71,1), akraba dışı donör 65 (%27,2), haploidentik donör 4 (%1,7) idi. Engrafman %94, akut GVHH %22,3, kronik GVHH %16,8, CMV reaktivasyonu %22,3 ve 1 yıllık genel sağkalım %74,2 olarak bildirildi.

Sonuç: PTCy kullanılan bu kohortta engrafman oranı yüksek bulunmuştur. Retrospektif tasarım ve donör gruplarının dengesizliği nedensel karşılaştırmaları sınırlar.

Anahtar kelimeler: PTCy; graft-versus-host hastalığı; allojenik nakil

Sağlıklı Donörlerde ABO Kan Grubu Kök Hücre Mobilizasyon Verimini Etkiler mi? Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar: Soykan Biçim, Mehmet Ali Erkurt, Emin Kaya, İrfan Kuku, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Süleyman Aslan, Ahmet Kaya, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: ABO kan grubu ile mobilizasyon ve aferez verimi arasındaki ilişkiyi incelemek.

Yöntem / Sunum türü: Retrospektif olarak 30 sağlıklı allojenik donör değerlendirildi. Mobilizasyonda filgrastim kullanıldı.

Bulgular / İçerik: A grubu 11, O grubu 10, B grubu 7, AB grubu 2 donör vardı. Hedef ürün tüm donörlerde ilk aferez gününde elde edildi; pleriksafor gereksinimi olmadı. ABO grupları arasında toplanan CD34+ dozları açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,583).

Sonuç: Bu küçük kohortta ABO grubu mobilizasyon verimini belirleyen bir değişken olarak görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: ABO kan grubu; CD34; mobilizasyon

Allojenik Kök Hücre Naklinde Treosülfan ve Busulfan Bazlı Hazırlama Rejimlerinin Karşılaştırılması

Yazarlar: Soykan Biçim, Mehmet Ali Erkurt, Emin Kaya, İrfan Kuku, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Süleyman Aslan, Ahmet Kaya, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Treosülfan ve busulfan temelli hazırlama rejimlerinin klinik sonuçlarını karşılaştırmak.

Yöntem / Sunum türü: Retrospektif, tek merkezli karşılaştırma. Posterde busulfan ve treosülfan gruplarının her biri için n=20 bildirilmiştir (toplam n=40); örneklem ve tanı dağılımı özgün kayıtlarla teyit edilmelidir.

Bulgular / İçerik: Nötrofil engrafmanı her iki grupta medyan 15 gün; trombosit engrafmanı busulfan grubunda 17, treosülfan grubunda 16 gündü. İki yıllık sağkalım sırasıyla %60 ve %70; log-rank p=0,741 olarak verildi.

Sonuç: Küçük örneklemde sağkalım farkı istatistiksel olarak gösterilememiştir. Grupların tanı dağılımı ve VOD oranı yayın öncesinde doğrulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Treosülfan; busulfan; hazırlama rejimi

Allojenik Kök Hücre Naklinde Treosülfan Temelli Hazırlama Rejimi ve VOD/SOS Güvenliği: 2024–2026 Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar: Süleyman Aslan, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Ahmet Kaya, Soykan Biçim, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Treosülfan temelli hazırlama rejimi uygulanan merkez kohortunda VOD/SOS sıklığını değerlendirmek.

Yöntem / Sunum türü: 2024–2026 yıllarına ait 109 allojenik nakil olgusu retrospektif değerlendirildi.

Bulgular / İçerik: Poster verisine göre 109 olgunun 1'inde VOD/SOS (%0,9) görüldü; 108 olguda izlenmedi. Merkezde ursodeoksikolik asit profilaksisi kullanıldığı belirtildi.

Sonuç: VOD/SOS insidansı düşük bildirilmiştir; tek merkezli, retrospektif verilerden profilaktik etkinlik hakkında nedensel sonuç çıkarılamaz.

Anahtar kelimeler: Treosülfan; VOD/SOS; hepatik toksisite

Kronik GVHH Tedavisinde Fotoferez: Turgut Özal Tıp Merkezi Deneyimi (Son 1 Yıl)

Yazarlar: Haluk Şeker, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Kronik GVHH olgularında ekstrakorporeal fotoferez ile gözlenen klinik yanıtı değerlendirmek.

Yöntem / Sunum türü: Retrospektif tek merkezli seri; 13 hasta, üç aylık değerlendirme. Fotoferez ile birlikte prednizolon uygulandığı bildirildi.

Bulgular / İçerik: On hastada tam remisyon (%76,9), üç hastada kısmi remisyon (%23,1) bildirildi; toplam yanıt oranı %100 olarak sunuldu.

Sonuç: Fotoferez uygulanan bu seride klinik yanıt bildirilmiştir. Eşzamanlı steroid kullanımı nedeniyle yanıtın yalnızca fotofereze atfedilmesi mümkün değildir.

Anahtar kelimeler: Ekstrakorporeal fotoferez; kronik GVHH; yanıt

Relaps/Refrakter B-ALL'de İnotuzumab Ozogamisin ile Allojenik Kök Hücre Nakline Köprü: 2021–2025 Tek Merkez Deneyimi

Yazarlar: Süleyman Aslan, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Soykan Biçim, Ahmet Kaya, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Relaps/refrakter B-ALL hastalarında inotuzumab ozogamisin sonrası yanıt ve nakle geçişi değerlendirmek.

Yöntem / Sunum türü: 2021–2025 döneminde 19 hastanın retrospektif sonuçları incelendi.

Bulgular / İçerik: 10 hastada CR/CRi (%52,6) bildirildi; 6 hasta (%31,6) allojenik nakle geçti. Poster verilerinde nakil sonrası VOD/SOS %16,7, medyan genel sağkalım 4 ay olarak yer aldı.

Sonuç: Tedavi bazı hastalarda nakle geçiş olanağı sağlamıştır. Küçük örneklem ve kısa takip nedeniyle etkinlik yorumları temkinli yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İnotuzumab ozogamisin; B-ALL; köprü tedavisi

Genç Haploidentik Donör mü, İleri Yaş Tam Uyumlu Akraba Donör mü? Akut Lösemilerde Tek Merkez Karşılaştırması

Yazarlar: Emine Hidayet, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Soykan Biçim, Ahmet Kaya, Süleyman Aslan, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: İki donör seçeneğiyle yapılan nakillerin sonuçlarını karşılaştırmak.

Yöntem / Sunum türü: Tam remisyondaki 20 akut lösemi hastası retrospektif değerlendirildi; genç haploidentik ve ileri yaş tam uyumlu akraba donör gruplarında 10'ar hasta vardı.

Bulgular / İçerik: Posterde yaşayan hasta oranları sırasıyla %50 ve %80, relaps %10 ve %30, engrafman %50 ve %70 olarak gösterildi. Sağkalım karşılaştırması için p=0,350 bildirildi.

Sonuç: Bu küçük ve heterojen örneklemde donör yaşı tek başına karar ölçütü olmamalıdır; karşılaştırmalar istatistiksel olarak sınırlıdır.

Anahtar kelimeler: Haploidentik donör; HLA uyumu; akut lösemi

2016–2026 Döneminde Birden Çok Nakil Yapılan Hastalarda Merkez Deneyimi

Yazarlar: Soykan Biçim, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Ahmet Kaya, Süleyman Aslan, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Birden fazla hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların nakil dizilimlerini tanımlamak.

Yöntem / Sunum türü: 2016–2026 dönemine ait retrospektif kayıtlar incelendi.

Bulgular / İçerik: Toplam 162 farklı hastanın 157'sine iki, 5'ine üç nakil yapıldığı bildirildi. İki nakil yapılanlarda en sık dizilim otolog→otolog (54), ardından allojenik→allojenik (45) ve otolog→allojenik (31) idi.

Sonuç: Seçilmiş olgularda tekrar nakil uygulanmıştır. Klinik başarı ve güvenlik değerlendirmesi için sonuç verileri gereklidir.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan nakil; hematopoietik kök hücre; retrospektif

Steroid-Refrakter Akut GVHH'de Alfa-1 Antitripsin Deneyimimiz: Tek Merkezli 6 Olguluk Seri

Yazarlar: Emine Hidayet, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Soykan Biçim, Ahmet Kaya, Süleyman Aslan, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Steroid-refrakter akut GVHH olgularında alfa-1 antitripsin sonrası yanıt ve sağkalımı tanımlamak.

Yöntem / Sunum türü: Alfa-1 antitripsin verilen 6 AML hastasının klinik kayıtları retrospektif değerlendirildi.

Bulgular / İçerik: Birinci ve ikinci ayda 5/6 hastada (%83) yanıt bildirildi. İkinci ay yanıtları 3 parsiyel, 2 çok iyi parsiyel yanıt ve 1 yanıtsız olgu şeklindeydi. Son izlemede 5/6 hasta sağdı.

Sonuç: Küçük olgu serisinde yanıt gözlenmiştir; kontrol grubu bulunmadığından etkinlik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Alfa-1 antitripsin; steroid-refrakter GVHH; olgu serisi

Sekonder Miyelofibrozisli Üç Hastada MYSEC-PM ve Allojenik Kök Hücre Nakli Deneyimimiz

Yazarlar: Soykan Biçim, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Ahmet Kaya, Süleyman Aslan, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Sekonder miyelofibrozis olgularında MYSEC-PM risk durumu ile nakil sonrası seyri tanımlamak.

Yöntem / Sunum türü: Üç hastanın klinik özellikleri, risk sınıfları ve nakil sonuçları retrospektif incelendi.

Bulgular / İçerik: Üç olgu MYSEC-PM açısından yüksek riskliydi; poster üzerinde sepsis ilişkili iki ölüm ve bir hastanın izlemde olduğu bildirildi.

Sonuç: Üç olguluk seri prognostik modelin doğruluğunu değerlendirmek için yeterli değildir; nakil ilişkili risklerin bireysel değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Miyelofibrozis; MYSEC-PM; allojenik nakil

Miyelofibrozis Tanılı Dört Hastada Allojenik Kök Hücre Nakli Sonuçlarımız

Yazarlar: Soykan Biçim, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı, Emine Hidayet, Ahmet Kaya, Süleyman Aslan, Haluk Şeker

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Miyelofibrozis tanılı dört hastanın nakil ve uzun dönem sonuçlarını tanımlamak.

Yöntem / Sunum türü: 2013–2020 arasında nakil yapılan dört olgunun retrospektif incelemesi.

Bulgular / İçerik: Dört hastada engrafman gerçekleşti; medyan nötrofil engrafmanı 19 gün, trombosit engrafmanı 24,5 gündü. D+100 değerlendirmesinde iki tam ve iki parsiyel yanıt bildirildi. Bir hastada akut GVHH ve bir hastada transplant ilişkili mortalite izlendi.

Sonuç: Bu küçük seri, nakil sonrası kimerizm ve uzun dönem klinik sonucun birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Miyelofibrozis; engrafman; kimerizm

Hematolojide Yapay Zekâ: Hasta Bakımı, Tanı, Tedavi ve Transplantasyonda Yeni Ufuklar

Yazarlar: Mehmet Ali Erkurt

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Hematoloji ve transplantasyonda yapay zekânın olası kullanım alanlarını ve sınırlılıklarını özetlemek.

Yöntem / Sunum türü: Anlatısal/konsept sunum; özgün hasta kohortu veya prospektif doğrulama verisi içermemektedir.

Bulgular / İçerik: Tanısal analiz, risk sınıflaması, klinik karar desteği, GVHH ve relaps riski öngörüsü, aferez planlama ve hasta izlemi potansiyel kullanım alanları olarak ele alınmıştır.

Sonuç: Yapay zekâ hekim kararını ikame etmemeli; veri kalitesi, dış doğrulama, mahremiyet ve önyargı riskleri gözetilmelidir.

Anahtar kelimeler: Yapay zekâ; hematoloji; klinik karar desteği

Turgut Özal Tıp Merkezi Terapötik Aferez Merkezi: 2026 İlk 6 Ay İşlem Hacmi, İşlem Çeşitliliği ve Transplantasyon Entegrasyonu

Yazarlar: Haluk Şeker, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Merkezin 2026 ilk altı aylık işlem hacmini ve işlem çeşitliliğini tanımlamak.

Yöntem / Sunum türü: Ocak–Haziran 2026 işlem kayıtlarının retrospektif dökümü.

Bulgular / İçerik: Toplam 2.898 işlem kaydedildi. Plazmaferez (santrifüj) 1.237, filtreli plazmaferez 228, trombosit donör aferezi 978, kök hücre toplama 237, fotoferez 178, tromboferez 20, lökoferez 8, granülosit toplama 8 ve eritrositaferez 4 olarak bildirildi. Bu dokuz kalemin toplamı 2.898'dir; posterde ayrıca sıfır sitokin adsorpsiyonu kaydı yer almaktadır.

Sonuç: Merkez geniş bir işlem yelpazesinde hizmet vermektedir. İşlem türleri ve toplamlar nihai kayıtlarla doğrulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Terapötik aferez; işlem hacmi; kök hücre toplama

Allojenik Nakil Sonrası Kimerizm Kaybı/Nükste Donör Lenfosit İnfüzyonu (DLI): Turgut Özal Tıp Merkezi Deneyimi

Yazarlar: Haluk Şeker, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Allojenik nakil sonrası kimerizm kaybı gelişen bir olguda DLI hazırlık sürecini sunmak.

Yöntem / Sunum türü: AML tanılı 35 yaşındaki hastanın klinik seyri ve donör lenfosit aferezi süreci olgu sunumu olarak değerlendirildi.

Bulgular / İçerik: Posterde, nakil sonrası kimerizm kaybı/nüks üzerine kurtarma tedavileri sonrasında DLI planlandığı; donör aferezinin gerçekleştirildiği ve ürünün uygun koşullarda hazırlandığı belirtildi. Klinik yanıt henüz bildirilmedi.

Sonuç: Olgu DLI hazırlama ve multidisipliner koordinasyon sürecini göstermektedir; tedavi etkinliği açısından sonuç çıkarılamaz.

Anahtar kelimeler: Donör lenfosit infüzyonu; kimerizm; AML

Erişkin Lösemi Hastalarında Sepsis ve Granülosit Transfüzyonu: İki Olgu ve Literatür/Rehber Değerlendirmesi

Yazarlar: Haluk Şeker, Mehmet Ali Erkurt, İrfan Kuku, Emin Kaya, İlhami Berber, Ahmet Sarıcı

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Granülosit transfüzyonunun ağır nötropeni ve enfeksiyon bağlamındaki yerini iki olgu üzerinden tartışmak.

Yöntem / Sunum türü: İki erişkin lösemi olgusunun klinik seyri ile rehber/literatür önerileri birlikte değerlendirildi.

Bulgular / İçerik: Her iki olguda granülosit transfüzyonu uygulanmasına karşın ölüm geliştiği poster üzerinde bildirildi.

Sonuç: İki olgudan etkinlik sonucu çıkarılamaz. Granülosit transfüzyonu seçilmiş hastalarda, standart antimikrobiyal tedaviye ek kurtarma yaklaşımı olarak multidisipliner değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Granülosit transfüzyonu; sepsis; nötropeni

Transplantasyon ve Hücresel Tedavilerde Dijital Farkındalık

Yazarlar: Mehmet Ali Erkurt

Kurum: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya

Amaç: Hekim ve hastalara yönelik dijital bilgilendirme platformunun kapsamını tanıtmak.

Yöntem / Sunum türü: Kurumsal dijital farkındalık ve eğitim platformu tanıtımıdır; klinik araştırma tasarımı bulunmamaktadır.

Bulgular / İçerik: Platformda kemik iliği nakli, hücresel tedaviler, aferez, hematolojik hastalıklar ve hasta eğitimine yönelik içeriklerin sunulması amaçlanmaktadır.

Sonuç: Dijital içerikler bilgiye erişimi destekleyebilir; klinik sonuçlara etkisi ayrıca değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Dijital sağlık okuryazarlığı; hasta eğitimi; transplantasyon