



Uluslararası Türk Dünyası  
**Multipl Skleroz Kongresi**

14 - 17 Şubat 2019

Gülhane Halil Akççek Konferans Salonu, Ankara



# Multipl sklerozda otolog kök hücre destekli yoğun kemoterapi uygulaması

Gülşen Akman-Demir

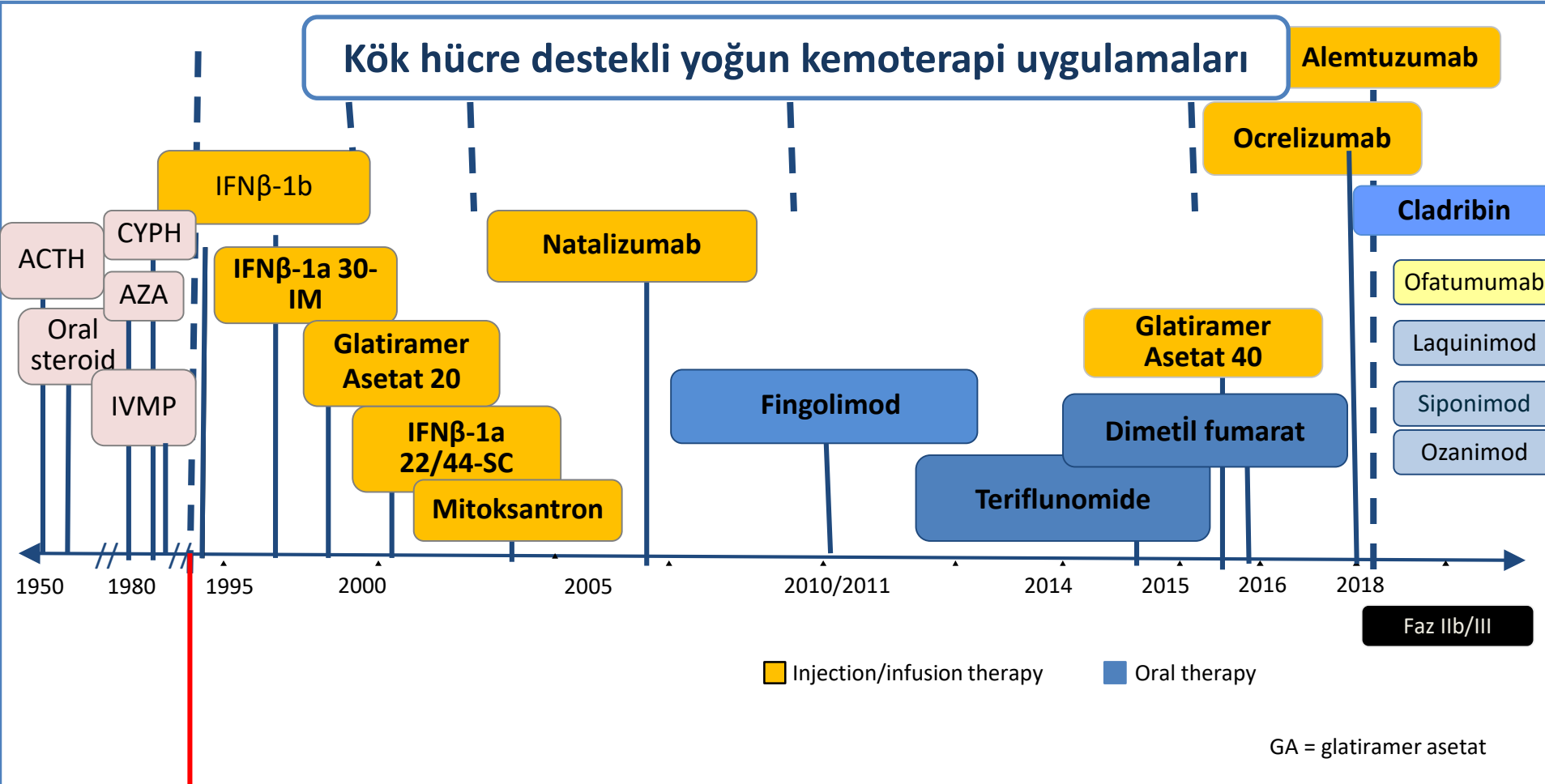
İstanbul Üniversitesi emekli öğretim üyesi,

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

15 Şubat 2019, Ankara

# Mevcut MS tedavileri



IIFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , anti-CD4,  
altered peptide ligand

GA = glatiramer asetat

# MS'e yönelik tedavilerin etki mekanizmaları

İmmün modülasyon	Migrasyon ↓	Proliferasyon ↓	Hücre yıkımı
-Kortikosteroidler	-Natalizumab	-Kortikosteroidler	-Alemtuzumab
-İnterferon beta	-Fingolimod	-Azatioprin	-Rituximab
-Glatiramer asetat	-Siponimod	-Teriflunomid	-Ocrelizumab
-?Dimetil Fumarat		-Kladribin	-Kladribin
-Daclizumab	-Kortikosteroidler		-Siklofosfamid
-Laquinimod	-İnterferon beta	-Siklofosfamid	-Mitoksantron
	-Mitoksantron	-Mitoksantron	-Kök hücre destekli yoğun kemoterapi

# Kök hücre tedavisi nedir?

**1. Otolog kan kaynaklı kök hücre desteği ile yoğun kemoterapi**

Hastalık aktivitesini durdurmaya yönelik

Faz III çalışma aşamasında

**2. Kök hücre yardımı ile hasarlı sinir dokusunun onarımı**

Mevcut nörolojik bozuklukları düzeltmeye yönelik

Hayvan deneyleri aşamasında

**3. Kök hücrelerin saldığı nöroprotektif maddelerden yararlanma**

Mevcut nörolojik bozuklukları düzeltmeye ve önlemeye yönelik

Klinik deneme aşamasında

# Kök hücre kaynakları

- Embryonik doku: pluripotent kök hücreler
- Deri fibroblastları: induced pluripotent stem cells (iPSC)
- Periferik kan: hematopoetik kök hücreler
- Kemik iliği:            - hematopoetik kök hücreler  
                              - mezenkimal stromal hücreler
- Adipoz doku: mezenkimal stromal hücreler
- Plasenta: mezenkimal stromal hücreler
- Omur ilik: nöral kök hücreler

# Remiyelinizasyon amaçlı nöral kök hücre uygulaması

- Önceleri embryonik kök hücreler kullanılırken, artık dermal fibroblastlardan retroviral transformasyonla üretilen iPSC'ler kullanılmakta
- iPSC'ler → oligodendrositlere, astrositlere, nöronlara dönüşebilir
- Shiverer fare modelinde remiyelinizasyonu sağlayabilir
- Tümör riski !!! Teorik olarak var
- Ancak MS dokusunda zaten yeterince oligodendrosit (ve nöron) öncülleri bulunur, fakat remiyelinizasyon yapamaz
- Belki sekel bırakan tek büyük lezyonda işe yarayabilir
- Bir de bu araştırmaların remiyelinizasyon ile ilgili sağladığı bilgilerle farklı yaklaşımlar araştırılmakta

# Mezenkimal stromal hücreler

- Hücre onarımını düzenler, immunmodulator ve immunosupresif etkileri vardır:
  - Endojen nöral prekürsor hücrelerin lokal proliferasyonu
  - Trofik faktörlerin salgılanması
  - Koruyucu antioksidanların salgılanması
  - Gliotik skar oluşumunun azaltılması
  - Neurite oluşumu ve şekillendirilmesi
- Sistemik olarak verildiğinde kemokinler ve adezyon molekülleri etkisiyle inflamasyon bölgesine göçerler ve doku onarımını düzenlerler

# Mezenkimal stromal hücreler

- İmmunmodölatör etkileri
  - T hücrelerini baskılayarak Th2 sitokinleri (IL-4) artırır
  - Dendritik hücrelerin antijen sunum yeteneğini azaltarak self-toleransı artırır
- Nöroprotektif etkileri: NGF ve BDNF salgısı ile
  - Oligodendrogliogenez artar
  - Neurite oluşumu artar
  - Nöral sağ kalım uzar
  - Nöronları oksidatif stresten korur
  - Zarar gören hücrelere direkt mitokondri transferi yapar !! (membran füzyonu ile)



# Mezenkimal stromal hücreler

- Teorik riskler
  - Pulmoner emboli
  - Dondurucu materyedeki dimetil sulfokside bağlı toksisite
  - İnfüzyona bağlı allerjik reaksiyonlar, hücre kültüründe kullanılan fetal bovin seruma karşı bağışıklık gelişmesi
  - Fetal bovin serumla zoonoz bulaşması (deli dana, vs)
  - Doğal immunitite tarafından IBMIR (instant blood mediated immune reaction) gelişimi
  - Ektopik doku oluşumu (intraventriküler uyg) → inflamasyon
  - Transplante dokunun malign transformasyonu
  - Bazen tersine pro-inflamatuar yanıtta artma → MS atağı
  - Bir MS hastasında infüzyondan 6 saat sonra ADEM-benzeri tablo

# Mezenkimal stromal hücreler

- Veriliş yolu ve dozu hakkında fikir birliği yoktur
  - IV?? → akciğerlerde ve lenf nodlarında takılıp kalabilirler
  - İntratekal?? → hedef dokuya ulaşım kolay, BOS içinde farklı MSS bölgelerine dağılabilir; ancak akut meningeal reaksiyon
- Gerçekten alıcıda yerleştikleri de şüpheli
  - 18 otopside donör doku ve DNA hiç bulunmamış
  - Kalıcı yerleşim şart olmayabilir; salgısal etki → tekrarlayan infüzyonlar gerekebilir → allojenik dokuya reaksiyon gelişimi
- Otolog mu allojenik mi? Otolog hücrelerin onarıcı yeteneği baştan kısıtlı olabilir

# Mezenkimal stromal hücreler

- MS'te kullanım
  - Az sayıda Faz 1-2 çalışma vardır; küçük olgu örnekleri
  - Özürlülük ilerlemesinde ılımlı yavaşlama
  - EDSS puanlarında ılımlı azalma veya stabilizasyon
  - Halen uluslar arası çok merkezli MSEMS çalışması yürütülmekte

Freedman MS, Bar-Or A, Atkins HL, Karussis D, Frassoni F, Lazarus H, et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Mult Scler.* 2010;16(4):503–10.

- Ayırıştırılmamış kemik iliği hücreleri karışımı ile Faz 1 çalışma: etkin gibi ve kolay ulaşılabilir bir yöntem

# MS'te kök hücre destekli kemoterapi

- 1997 yılında lösemi nedeniyle kök hücre destekli kemoterapi uygulanan bir MS'li hastanın tedavi sonrası MS'inin de ilerlemesinin durması sonucu dikkatler çekilmiş
- Bugüne kadar yaklaşık 800 MS'lide uygulanmış (toplam 2000 otoimmün hastalık)
- 2009 yılında ilk Faz I/II çalışma sonuçları yayınlandı, bunu diğer Faz II çalışmalar izledi, halen FazIII çalışmalar yürütülmekte; bir Faz III çalışma yeni yayınlandı
- Biz İstanbul Tıp Fakültesinde toplam 3 hastamızda uyguladık (şu anda bu sayı 13 olmuş)
- İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesinde de toplam 3 hastamıza uyguladık

# MS'te kök hücre destekli kemoterapi

- **Dört ana fazda uygulanır**

1. **Mobilizasyon:** GM-CSF gibi trofik faktörler ile kemik iliğinde bulunan kök hücrelerin periferik dolaşıma çekilmesi
2. **Toplama (harvest):** kök hücrelerin lökaferez ile dolaşımdan ayrıştırılması
3. **İndüksiyon (conditioning):** farklı yöntemlerle çeşitli düzeylerde miyelo ablasyon geliştirilmesi
  - Yüksek intansiteli rejimler: busulfan veya total vücut ışınlama ile
  - Orta intansiteli rejimler: BEAM (carmustin + etoposid + sitarabin + melfalan)
  - Düşük intansiteli rejimler: siklofosfamid + ATG
4. **Reinfüzyon:** kök hücrelerin hastaya geri verilmesi

# MS-ASCT: Faz 2

Giovanni L. Mancardi, MD  
Maria P. Sormani, MD  
Francesca Gualandi, MD  
Albert Saiz, MD

## ABSTRACT

Objective: To assess if

Neurology® 2015;84:981-988

followed  
A. Saiz, MD

- Toplam 21 hasta: Mitoxantron vs tedavilerde başarısızlık (interfero

asetat, a

- 11 atak
- 6 SPMS

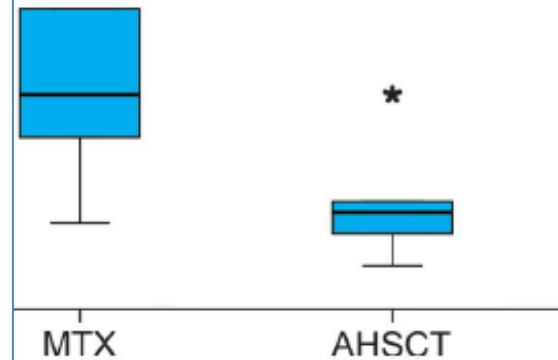
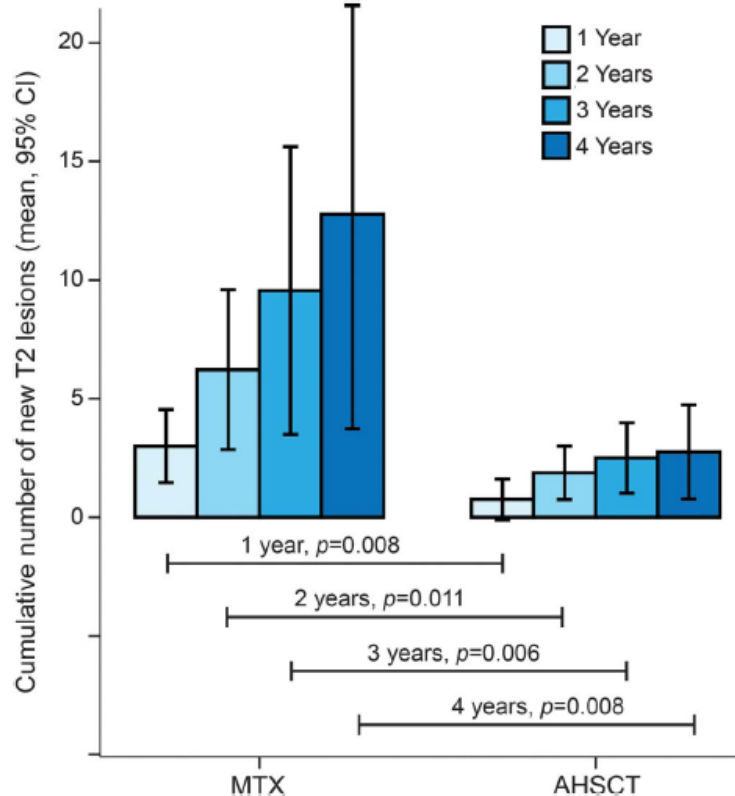
- Birincil s
- Medyan
- Minimum

Figure 1

Primary endpoint, intent-to-treat population

\*  
\*

Figure 2 Cumulative number of new T2 MRI lesions over 1, 2, 3, and 4 years



# MS-ASCT: Faz 2

- Toplam 24 RRMS. ASCT önceki tedavi başarısızlık (m başarısızlığı)
- Birincil sonlar
- Medyan hasta (2-23)
- Minimum tak

High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS

OPEN  

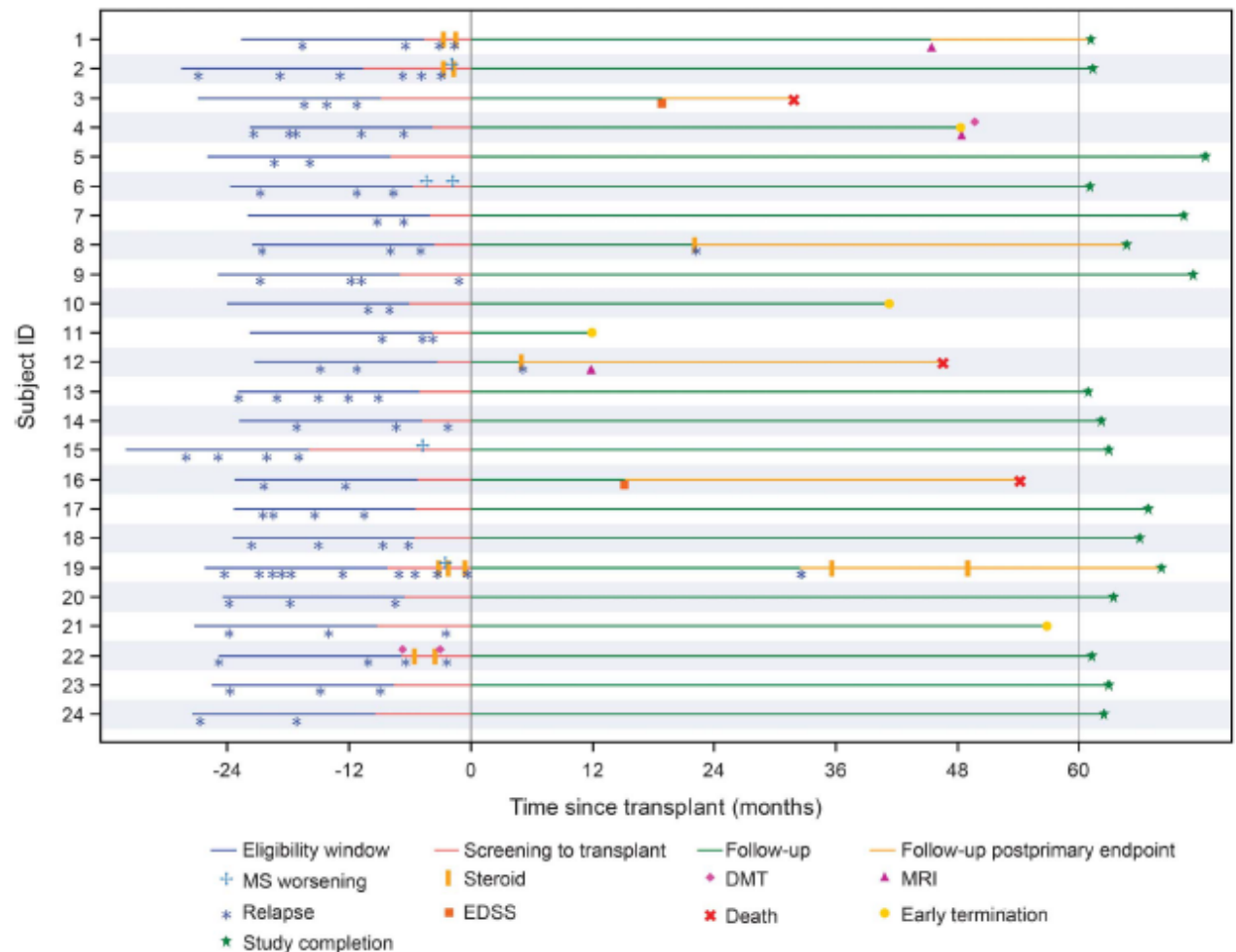
Neurology® 2017;88:842-852

Richard A. Nash, MD  
George J. Hutton, MD  
Michael K. Racke, MD  
Uday Popat, MD

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the safety, efficacy, and durability of multiple sclerosis (MS) disease stabilization after high-dose immunosuppressive therapy (HDIT) and autologous hematopoietic cell transplantation (HCT).

Figure 1 Patient-level pretransplant characteristics and outcomes

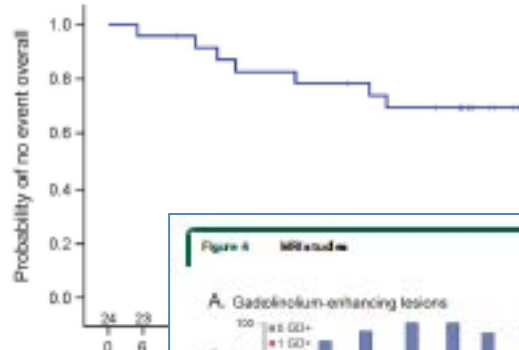


# MS-ASCT: Faz 2

- 5 yıllık NEDA3: %
- Grade 3-4 hemat ve gastrointestinal toksisite %90, am zaman içinde düz
- Transplantla ilişki yok
- Progresyonu süre 2-5 yıl sonra kayb

Figure 2 Neurologic outcomes: Composite primary endpoint and components

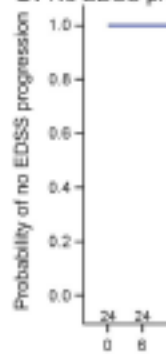
### A. Event-free survival



### B. Summary of all primary endpoint and subsequent events

ID	Endpoint met	Endpoint time since transplant (months)
1	MRI*	45.6
3	EDSS increase*	18.9
	Death	31.8
4	MRI*	48.4
8	Relapse*	22.2
12	Relapse*	5.1

### C. No EDSS progression



### E. No MRI event

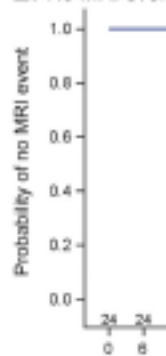
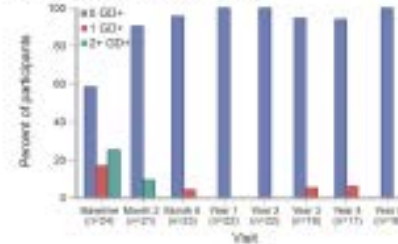
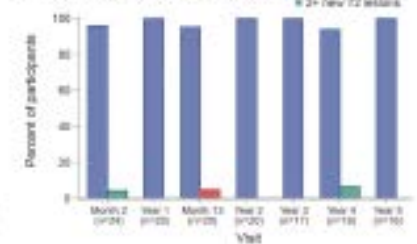


Figure 4 MRI results

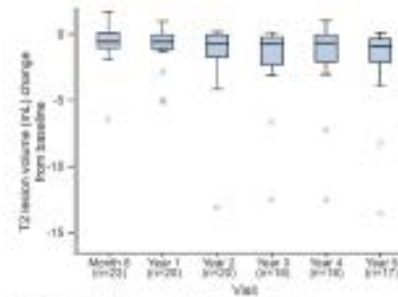
### A. Gadolinium-enhancing lesions



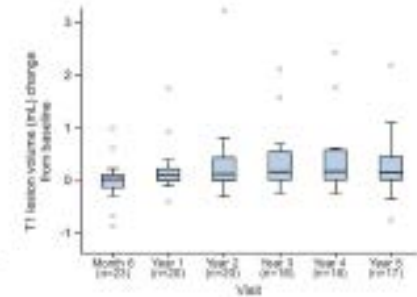
### B. New T2 lesions from previous visit



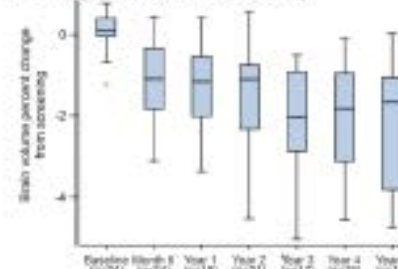
### C. Change in T2 lesion volume from baseline



### D. Change in T1 lesion volume from baseline



### E. Change in brain volume from screening



15 5 1 0  
50 66 72 78  
)

17 5 1 0  
50 66 72 78  
)



# Meta-analiz

## Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis

A meta-analysis



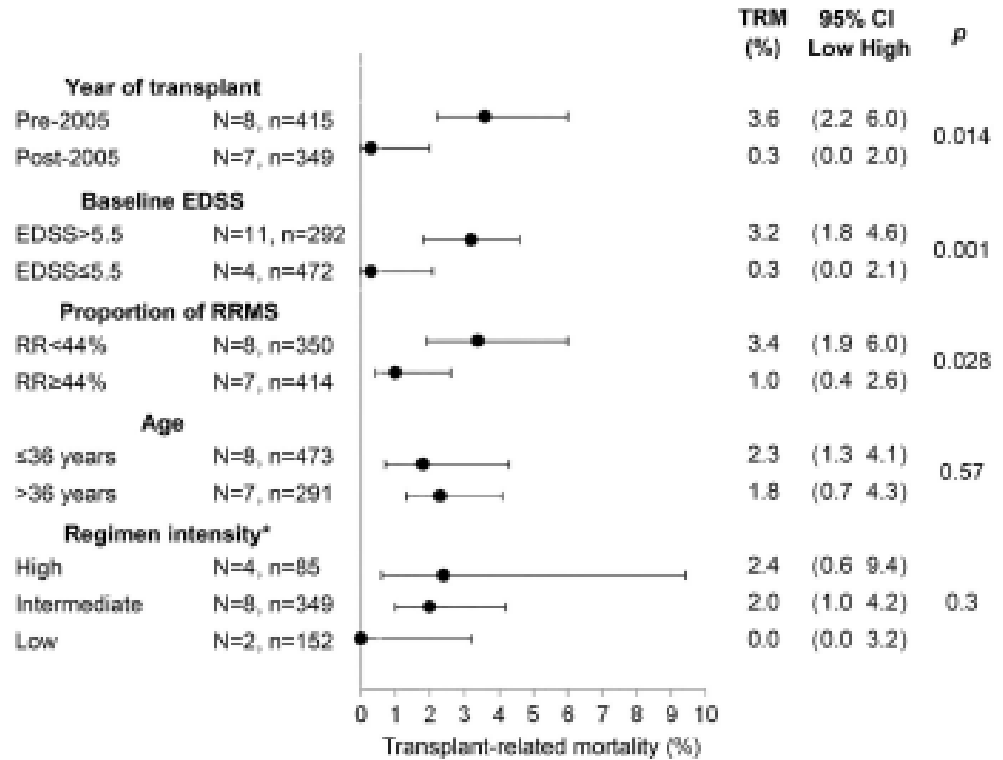
Maria Pia Sormani, PhD  
Paolo A. Muraro, MD  
Irene Schiavetti, PhD  
Alessio Signori, PhD

### ABSTRACT

**Objective:** To summarize the evidence on immunoablative therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) to manage severe and treatment-refractory multiple sclerosis (MS).

- 1995-2016 arası 15 çözümlenmiş çalışmada toplam 764 hasta (10/15 SPMS)
- NEDA3:
  - 2 yıl: %83
  - 5 yıl: %67
- Tedavi ile ilişkili mortalite (100 gün içinde): 16 (9%)
  - İlk yıllarda yüksek (2005 öncesi 20% vs 2005 sonrası 1 ölüm)
  - Yüksek EDSS'lilerde yüksek
  - SPMS'lilerde yüksek
  - Yüksek dozlu rejimlerde yüksek

Figure 3 Forest plot

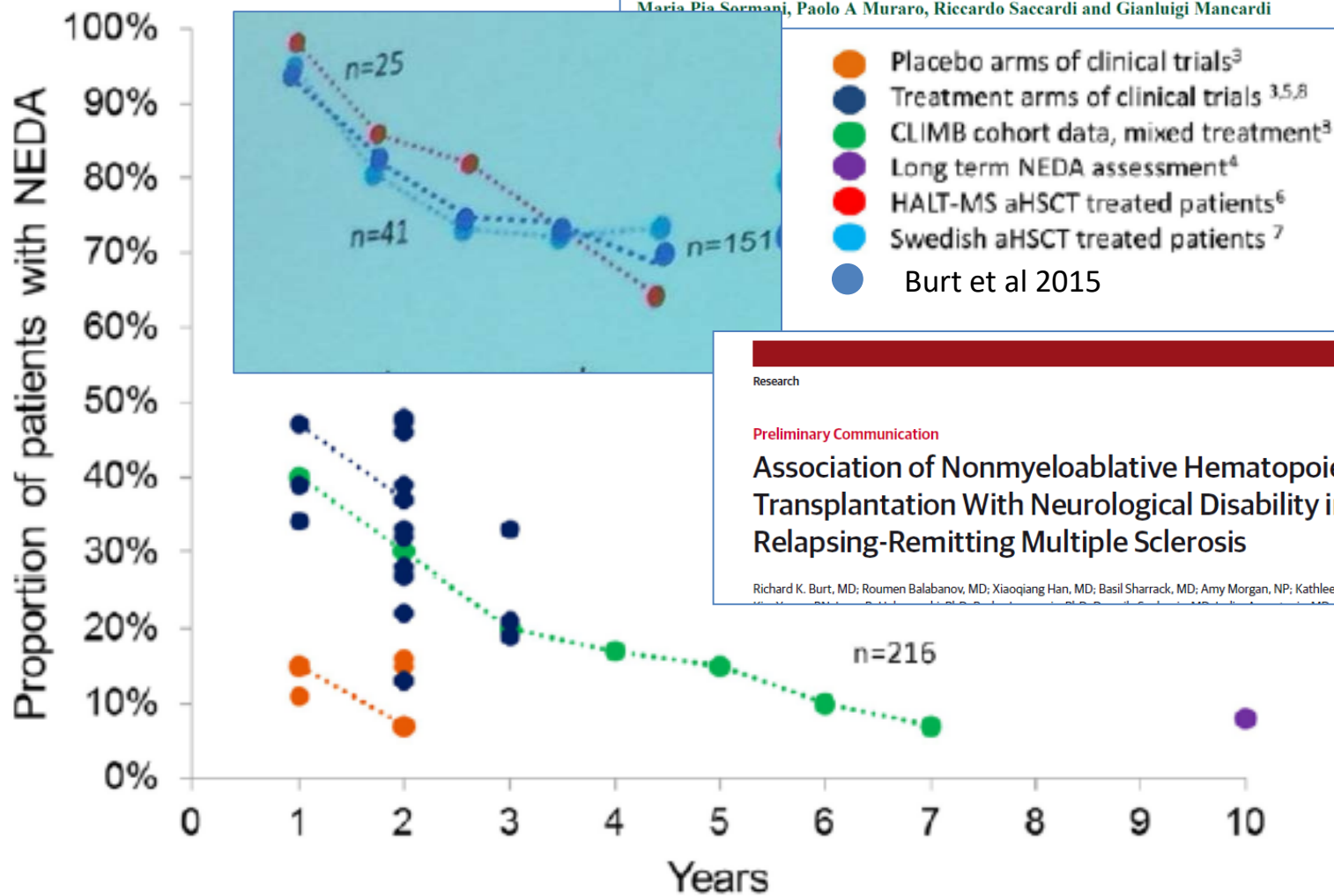


# NEDA3

## NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs

Multiple Sclerosis Journal  
2017, Vol. 23(2) 201–204  
DOI: 10.1177/  
1352458516645670  
© The Author(s), 2016.  
Reprints and permissions:  
[http://www.sagepub.co.uk/  
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Maria Pia Sormani, Paolo A Muraro, Riccardo Saccardi and Gianluigi Mancardi



Research

Preliminary Communication

### Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Richard K. Burt, MD; Roumen Balabanov, MD; Xiaoqiang Han, MD; Basil Sharrack, MD; Amy Morgan, NP; Kathleen Quigley, RN;

## Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Richard K. Burt, MD; Rou

# NWU deneyimi

- Toplam 151: 123 RRM's, 28 S
- Önceki tedavilerde başarısızlık (%60 ABCR, %40: yeni ilaçlar)
- Birincil sonlanım: Özürlülük progresyonu
- Diğer sonlanım noktaları: Güvenlik, ataksiz sağkalım, M aktivitesiz sağkalım. NEDA3
- Medyan yaş: 3
- Medyan hastalık
- Minimum takip

Figure 1. Neurological Disability Before and After Hematopoietic Stem Cell Transplantation Measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS)

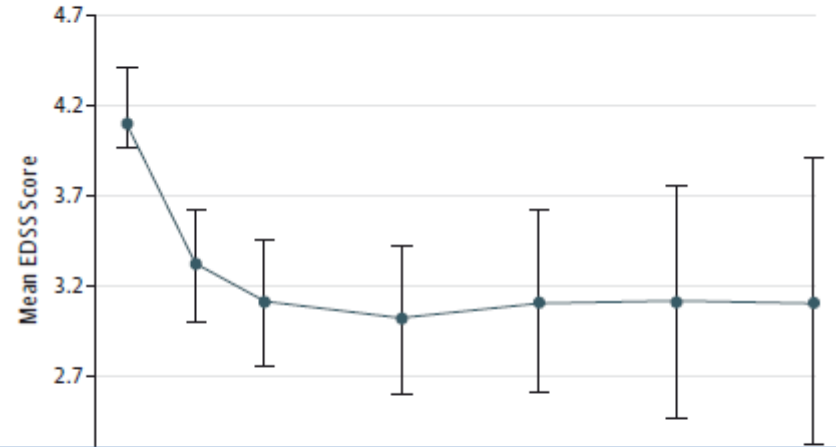
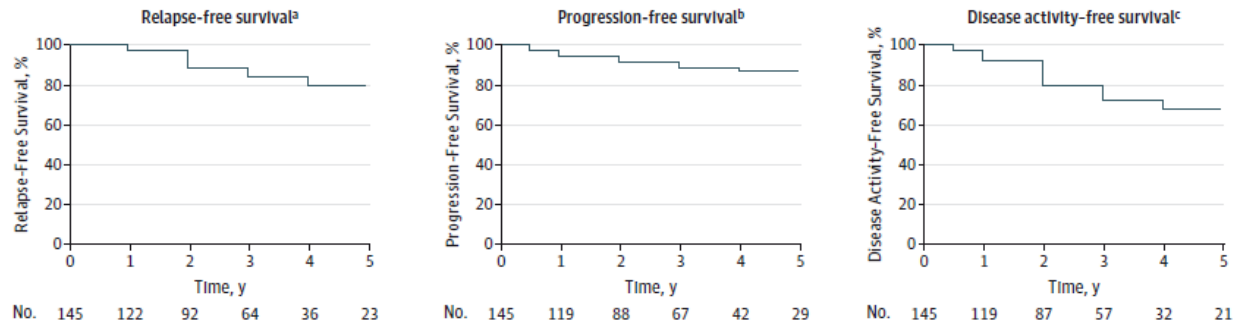


Figure 2. Survival Status After Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Time zero is prior to transplant. Data are up to but not including 5 years of follow-up.

<sup>a</sup> No acute relapses.

<sup>b</sup> No increase in Expanded Disability Status Scale score.

<sup>c</sup> No acute relapses, no progression, no new gadolinium-enhanced or T2 lesions detected with magnetic resonance imaging.

# NWU deneyimi

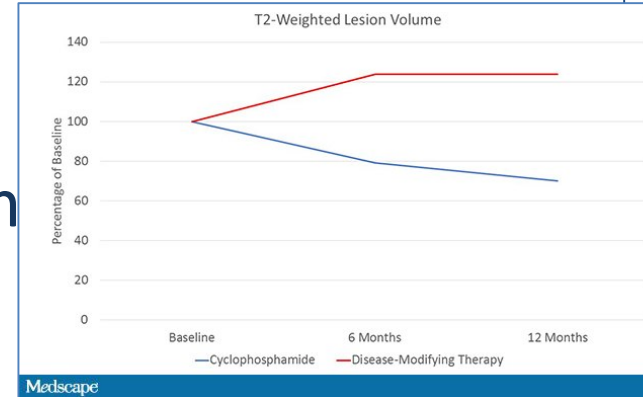
- Toplam 151 hasta (123 RRMS)
- Tedavi ile ilişkili mortalite yok
- Bir hastada geç kardiyovasküler ölüm
- Geç otoimmün olaylar
  - 7 hastada ITP (3'ü alemtuzumab kullanmış)
  - 16 hastada tiroid hast (9'u önceden de vardı)

Research

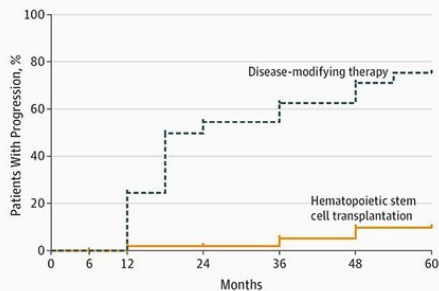
Preliminary Communication

## Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Richard K. Burt, MD; Roumen Balabanov, MD; Xiaoqiang Han, MD; Basil Sharrack, MD; Amy Morgan, NP; Kathleen Quigley, RN;



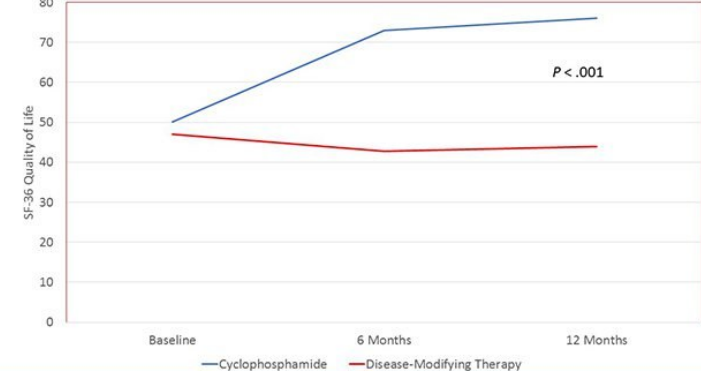
A Time to disease progression



No. at risk

	0	6	12	24	36	48	60
Hematopoietic stem cell transplantation	52	52	51	51	50	49	48
Disease-modifying therapy	54	54	43	30	26	24	23

Quality-of-Life Scores



# MIST çalışması: FazIII RCT

- 2005-2016 arasında toplam 110 hasta
- DMD altında en az yılda iki atak geçirenler ra
  - Kök hücre destekli yoğun kemoterapi, veya
  - Mevcut tedaviden bir üst basamaktaki bir başka DMD
- Primer sonlanım noktası 1 yılın sonunda 1 puanlık EDSS
- İki yılın sonunda
  - Kök hücre destekli kemoterapi grubunda 3 hastada progresyon,
  - DMD grubunda 34 progresyon
  - DMD grubundan 31 hasta kök h

- DMD'ler: natalizumab 21  
dimetilfumarat 14  
fingolimod 14  
teriflunomid 1  
diğer 5

Research

JAMA | Preliminary Communication

Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial

Richard K. Burt, MD; Roumen Balabanov, MD; Joachim Burman, MD; Basil Sharrac

Blinded EDSS all HSCT includes crossover  
83 patients



Change in MRI T2LV: all HSCT includes crossover  
(83 patients)

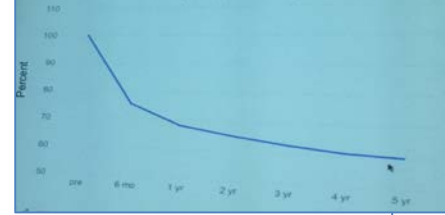
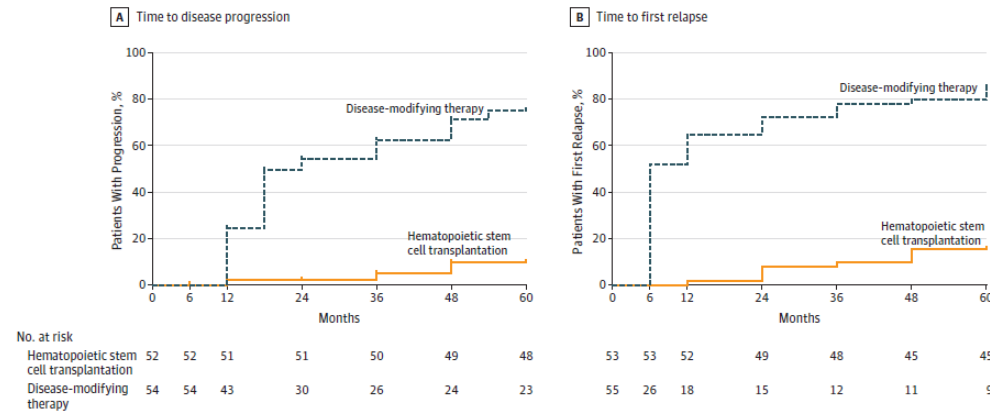


Figure 2. Time to Disease Progression and First Relapse Among Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Disease-Modifying Therapy



Median follow-up time was 24 months (interquartile range, 12-48 months).

## Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis A Randomized Clinical Trial

Richard K. Burt, MD; Roumen Balabanov, MD; Joachim Burman, MD; Basil Sharrack, MD; John A. Snowden, MD; Maria Carolina Oliveira, MD;

# MIST çalışması: FazIII RCT

• NEDA oranları:	ASCT	DMD
– 1. yıl:	%98	%21
– 2. yıl:	%93	%12
– 3. yıl:	%90	%6
– 5. yıl:	%78	%3

## Güvenlik

- Tedavi ile ilişkili mortalite yok
- Nonhematolojik Grade 4 toksisite yok
- Fırsatçı infeksiyon yok
- İnfeksiyon oranı 0.19/yıl (DMD grubunda 0.23)
- Bir e.coli sistiti, 3 c.difficile enteriti, 3 kültür negatif pnömoni, 7 sinüzit, ikişer bronşit, farenjit, birer influenza, RSV
- ITP: bir kişide (bir de fingolimod alan bir hastada)
- Tiroid hastalığı: 3 kişide (üçü de önceden interferon kullanmış)

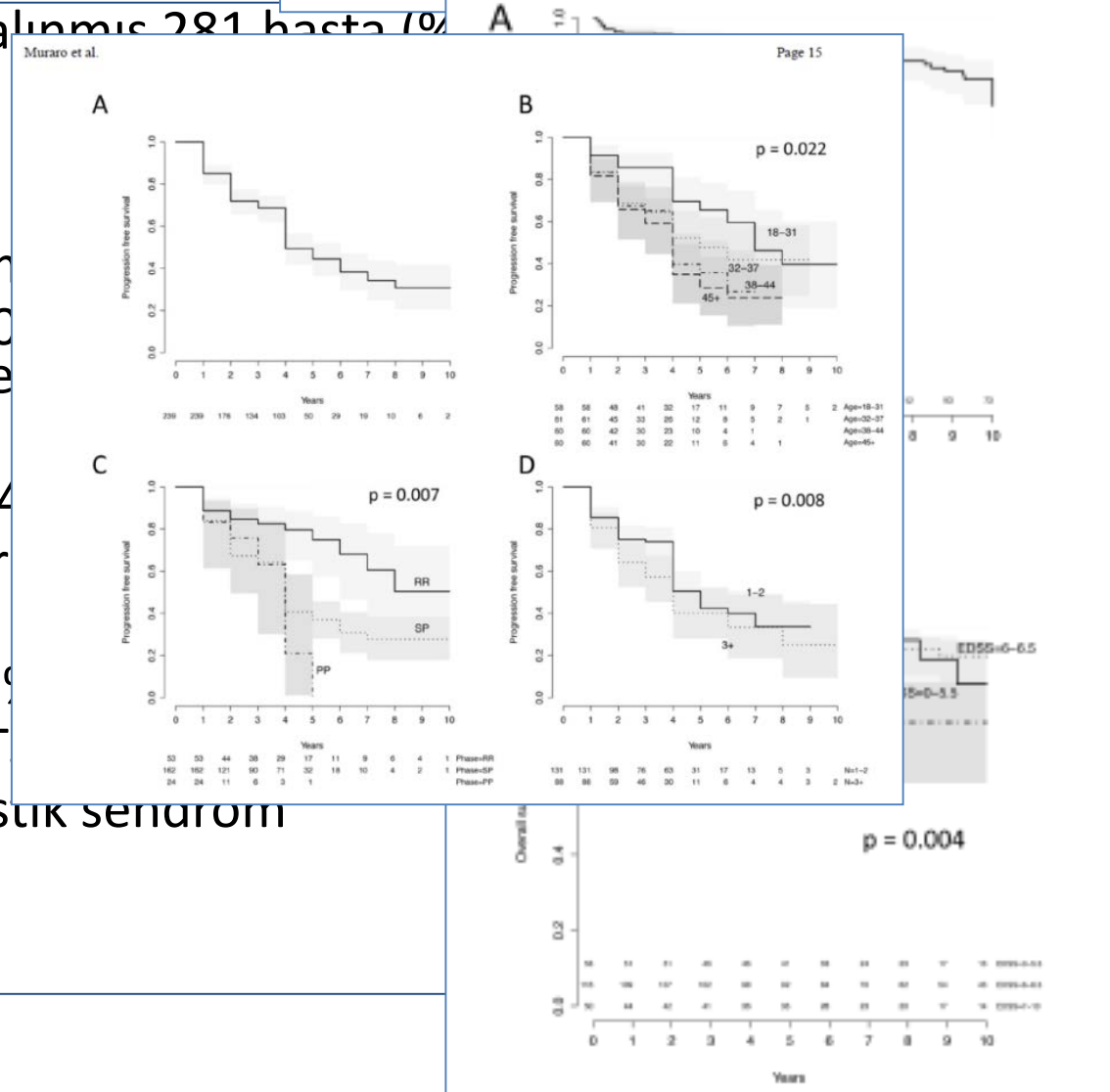
# Uzun dönem sonuçlar

Published in final edited form as:  
JAMA Neurol. 2017 April 01; 74(4): 459–469. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5867.

Long Term Outcomes after Autologous Hematopoietic Stem Cell  
Transplantation for Multiple Sclerosis

Muraro. et al

- 25 merkez, 2006ya kadar almış 281 hasta (70% progresif MS)
- Medyan takip 6.5 yıl
- Birincil sonuçlar:
  - Progresyonsuz sağkalım
  - Genel sağkalım (ilk 100 tedavi ile ilişkili kabul e)
- Progresyonsuz sağkalım %40 (başlangıç EDSS ile ve seyir)
- Tedavi ile ilişkili mortalite: 9% (2000 sonrası %1.3, [EBMT])
- Malinite: %1 miyelodisplastik sendrom
- Yeni otoimmünite %5



# Pediyatrik MS'te HCST

- European Bone Marrow Transplantation Society (EBMT) registry
- Toplam 21 hasta
- Medyan yaşı 16.5 (12-19 yaş)
- Progresif hastalıklar
- 16 hasta
- Sadece 5 hasta
- Erken tanı
- nedeni
- İki hasta
  - Tiroitit
  - Crohn hastalığı
- Malinite gelişmemiş

normal adult life. Treatment of children with MS should therefore aim at early disease control and the threshold for treatment escalation should be low. In 2012, the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group put forth guidelines for assessment of treatment efficacy. In the guidelines inadequate treatment is defined by either an increase or no reduction in relapse rate, new T2 or contrast enhancing lesions on MRI, or two or more confirmed clinical exacerbations within a 12-month period or less.<sup>24</sup> aHSCT is a promising alternative for children failing standard therapy, with the advantages of immediate disease control and functional improvement in a majority of patients.

## ORIGINAL ARTICLE

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the European Bone Marrow Transplantation Society (EBMT)

Disseminated  
 Bloch  
 J Burmar  
 P Bader<sup>1</sup>

**Table 2.** Clinical data on individual patients

Patient number	Age	EDSS at baseline	EDSS at last follow-up
1	17	7.5	6.5
2	16	6.5	3.5
3	17	7	6
		6	0
		8	1
		2	1
		6.5	6
		1	1
		2	0
		8	6
		6.5	5
		5	2
		4	4
		3	1
		4	4
16	16	6	5
17	17	6.5	5.5
18	15	5	2
19	12	6	2
20	14	9	1
21	15	7	2.5



# Kök hücre destekli yoğun kemoterapi

- **Çok zorlu bir süreç !!!**

1. Uygun hasta seçimi
2. Hastanın infeksiyondan tamamen arındırılması
3. Yetkin bir kemik iliği transplantasyon merkezinin bulunması
4. Tedavinin kısa dönem yan etkileri ile başa çıkma
  - Kan hücrelerinin sıfırlanması: infeksiyon riski, ciddi kanama riski
  - Kemoterapiye bağlı bulantı, ishal, saç dökülmesi, vs.
  - Tedavi sırasında MS belirtilerinin geçici olarak kötüleşmesi

# Kök hücre destekli yoğun kemoterapi

- Uygun hasta seçimi
  - Genç (40 yaş altında daha başarılı)
  - RRMS veya aktif SPMS
  - Mevcut tedaviye rağmen hızlı ilerleyen
    - son bir yıl içinde en az bir atak ve
    - EDSS puanında artış
  - EDSS görece düşük (tercihan yürüyebilen)
  - Başka sağlık sorunu bulunmayan

# Artılar / Eksiler

## Kök hücre destekli yoğun kemoterapi

- Akut toksisite riski- tedavi ile ilişkili mortalite: giderek azalmakta son yıllardaki bütün çalışmalarda %0
- Sitopeni dönemi görece kısa: CD8'ler 4-6 ayda, CD4'ler 6-10 ayda düzelir
- Sekonder otoimmünite çok düşük
- Fırsatçı infeksiyon riski çok düşük

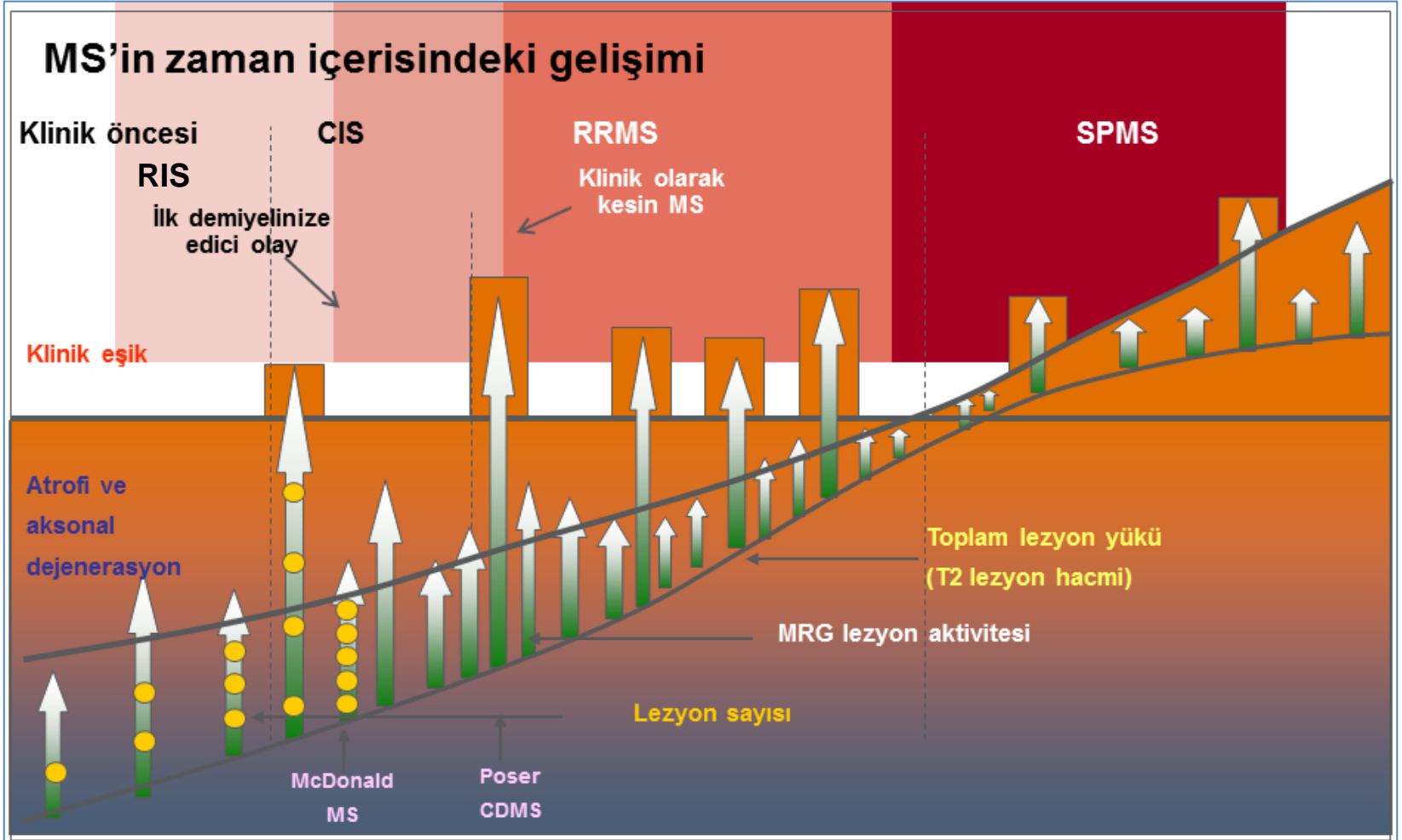
## Mevcut tedaviler

- Kronik lenfopeni, uzun süreli immunsupresyon riski
- Alemtuzumab ile 2 yılı aşan CD4 eksikliği
- Anti-CD20 tedavilerle kronik B hücre eksikliği
- Kesildiği zaman rebound aktivite artışı
- Türk insanı %70 JCV +
- Alemtuzumab ile sekonder imünite %40, ciddi otoimmün hastalıklar %2-3

Uzun vadeli maliyet???

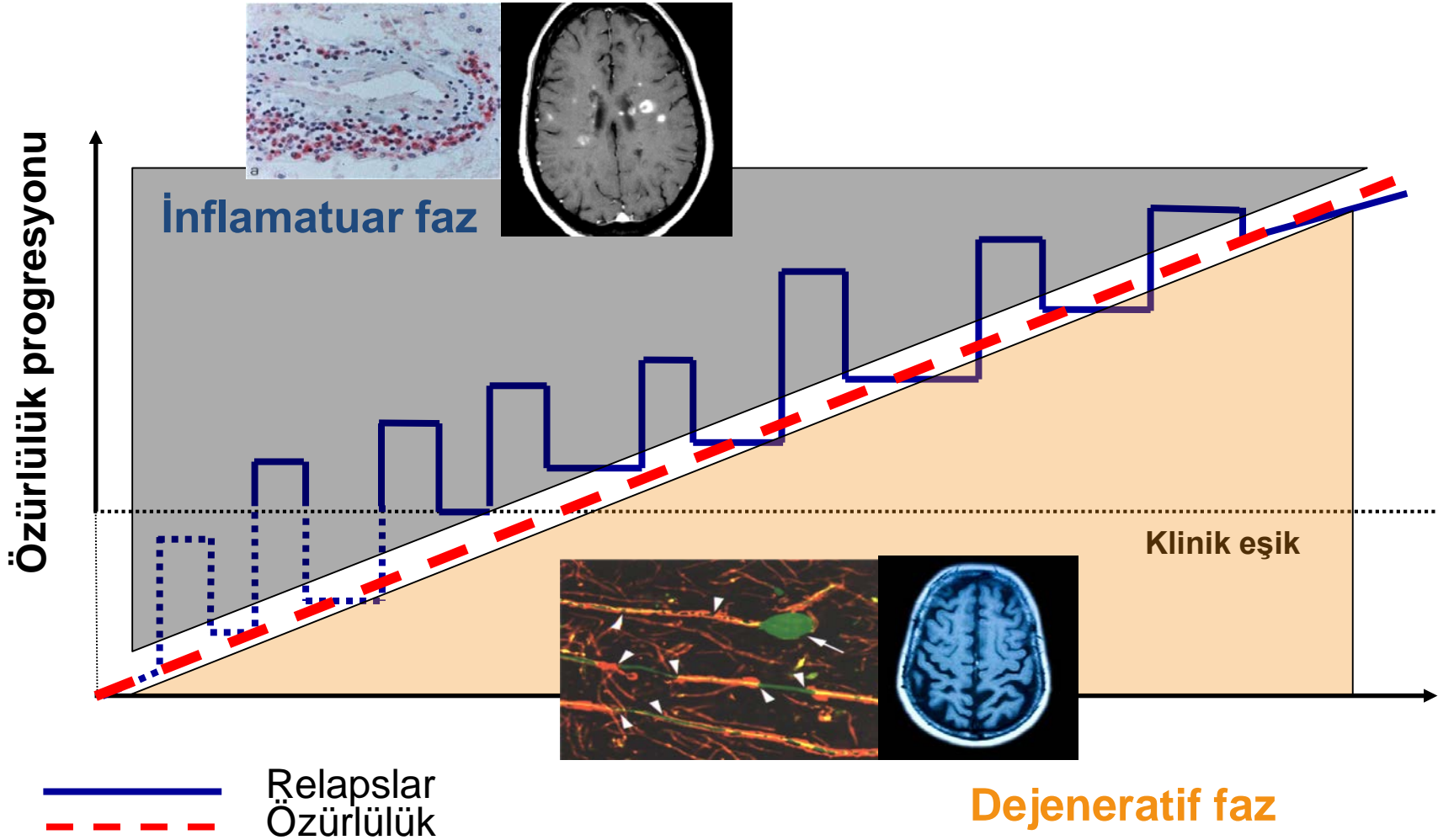
# MS: zaman içindeki gelişim

MS hastalığı 20-40 yaş arası kişilerde travmalardan sonra en sık nörolojik özürlülük nedenidir

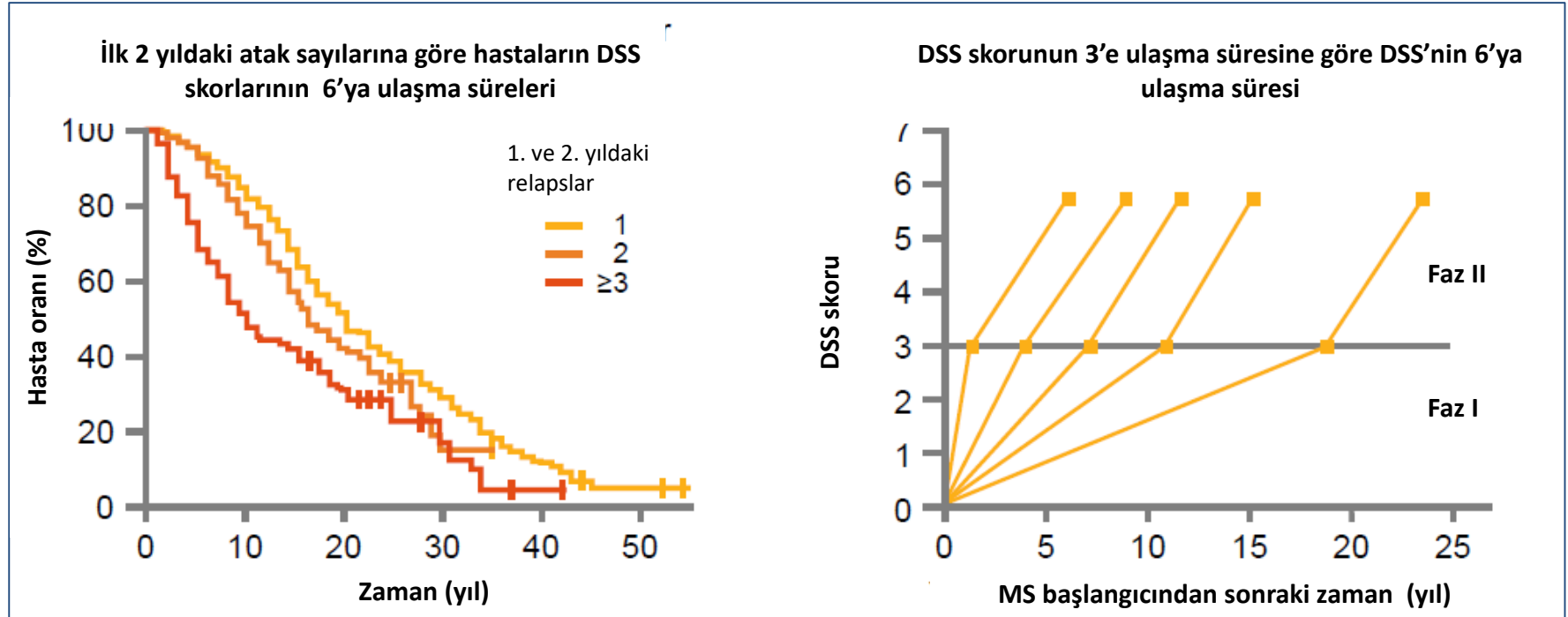


RIS: radyolojik izole sendrom; CDMS, klinik olarak kesin MS; CIS, klinik izole sendrom; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; MS, Multiple Sclerosis; RRMS, relapsing–remitting MS; SPMS, secondary progressive MS

# Multipl Skleroz: başlıca iki patolojik faz

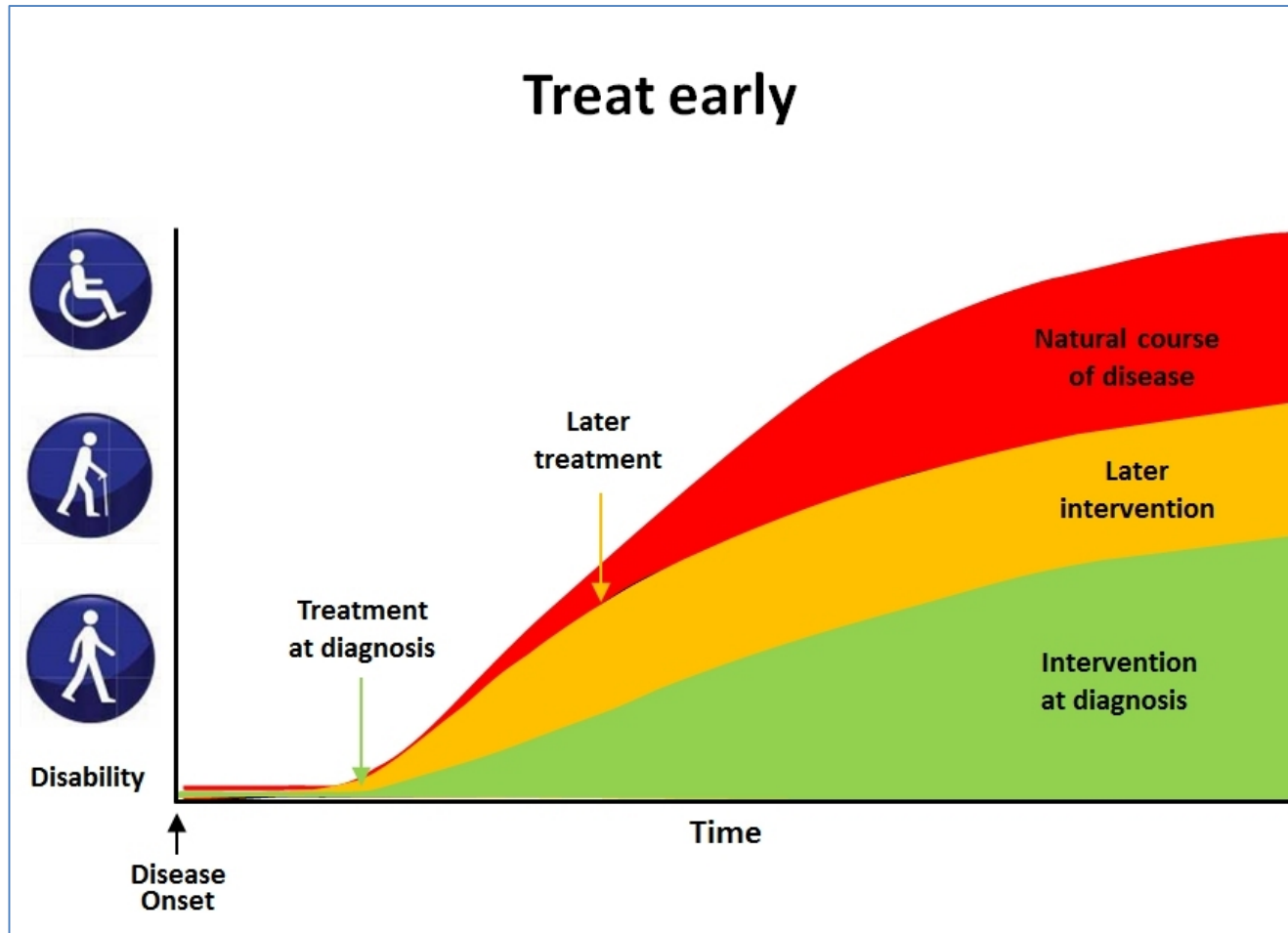


# MS hastalarında erken dönemdeki aktivite uzun vadeli özürlülüğü öngörebilir



1. Scalfari A, et al. *Brain* 2010; 133:1914–1929; 2. Giorgio A, et al. *Mult Scler* 2014; 20:214–219; 3. Leray E, et al. *Brain* 2010; 133:1900–1913; 4. Gold R, et al. *Act Neurol* 2012; 39:342–350.

# MS: tedavisiz ve tedavi ile hastalık seyri



# MS Tedavisinin Erken ve Uzun Dönemi



SPRINT



MARATHON



## Hız

- Erken tanı
- Erken tedavi
- Erken tedavi optimizasyonu

## Süreklilik

- Uzun dönem güvenlilik
- Uzun dönem etkinlik
- Uzun dönem tedavi uyumu



# Sonuç

- Çok agresif ve iyi seçilmiş MS hastalarında, yetkin merkezlerde uygulanacak kök hücre destekli yoğun kemoterapi uygulamasının yeri vardır.
- Ancak bu tedaviye uygun hastaların, genel hasta popülasyonunun çok küçük bir yüzdesi olacağını unutmamak gerekir



# Uluslararası Türk Dünyası Multipl Skleroz Kongresi

14 - 17 Şubat 2019

Gülhane Halil Akçiçek Konferans Salonu, Ankara



## TEŞEKKÜRLER

# Ö.C. 1983 doğumlu K

- 1998 Mayıs: sağ el parmaklarında uyuşma → birkaç günde geçmiş.
- 1998 Ağustos: yazlıkta aşırı halsiz ve yorgun, özellikle gündüz vakti eli ayağı tutmaz oluyor, serinleyince daha iyi hissediyor
- 1998 Ekim: dengesizlik ve idrar kaçırma → muayeneye geliyor
  - Hafif dizartrik konuşuyor
  - Sağ>sol hafif derecede taraf ataksisi, orta derecede gövde ataksisi
  - Vibrasyon sol ayakta kısalmış, sol TDR ekstensor
- MS tanısı
- IVMP ile büyük oranda düzeliyor, hafif dengesizlik kalıyor
- 1999 yazı: sağda ağrılı puslu görme → IVMP ile iki haftada geçti
- 18 yaş altında olduğu için interferon başlanma talebi reddedildi
- 2000 Ocak: solda ağrılı puslu görme → IVMP ile iki-üç haftada geçti; o göz biraz daha mat görür

## Ö.C. 1983 doğumlu K

- 2000 Ekim: her iki bacakta güçsüzlük ve göğüs altına kadar çıkan uyuşma, idrar tutukluğu
  - D6 distalinde duyu kusuru
  - Bacaklarda sağ>sol 3/5 spastik paraparezi
  - Vibrasyon iki yanlı kısalmış, TDR iki yanlı ekstensor
  - Sağ>sol hafif derecede taraf ataksisi, orta derecede gövde ataksisi→Uzun IVMP ile birkaç haftada düzeldi, biraz spastisite ve dengesizlik kaldı
- 2001 Nisan: duysal spinal atak → IVMP ile düzeldi  
→18 yaşını doldurduğu için Avonex başlandı
- 2001 Kasım: sağda ağırlı puslu görme → IVMP ile iki-üç haftada geçti  
→Avonex yerine Copaxon'a geçildi

## Ö.C. 1983 doğumlu K

- 2002 Haziran: solda göğüs altına çıkan uyuşma, sağ bacakta güçsüzlük, idrar tutukluğu
  - Solda D4 distalinde duyu kusuru
  - Sağ bacakta 3/5 spastik paraparezi
  - Vibrasyon iki yanlı kısalmış, TDR iki yanlı ekstensor
  - Sağ>sol hafif derecede taraf ataksisi, orta derecede gövde ataksisi

→Uzun IVMP ile birkaç haftada düzeldi, biraz spastisite ve dengesizlik kaldı

→Copaxon yanına İmuran eklendi.
- 2003 Nisan: duysal spinal atak→ IVMP ile düzeldi
- 2003 Kasım ayında sağ gözde ağrılı puslu görme oldu→ IVMP ile haftada geçti
- Copaxon yerine Rebif'e geçildi, İmurana devam edildi

# Ö.C. 1983 doğumlu K

- 2004 Haziran: dengesizlikte artış
  - Bacaklarda sağ>sol 4/5 spastik paraparezi
  - Vibrasyon iki yanlı kısalmış, TDR iki yanlı ekstensor
  - Sağ>sol orta derecede taraf ataksisi, orta derecede gövde ataksisi→Uzun IVMP ile birkaç haftada düzeldi, biraz spastisite ve orta derecede dengesizlik kaldı, destekle yürür
- 2004 Aralık ayında tekrar bacaklarda güçsüzlük gelişti, hiç yürüyemez oldu, IVMP ile destekle birkaçyüz mt yürür hale geldi
- 2005 yazında yürüme bozukluğu ve dengesizlikte artma →IVMP ile destekle 100 mt yürür
- 2005 sonunda tekrar dengesizlikte artma, sağ elde ciddi beceri kaybı destekle yürüyememe →uzun IVMP ile iki yanlı destekle birkaç adım→ aralıklı IVMP  
Karaciğer toksisitesi, lenfopeni ve trombositopeni →Imuran kesildi

## Ö.C. 1983 doğumlu K

- 2006 Şubat: kök hücre destekli yoğun kemoterapi uygulandı  
→Kök hücre mobilizasyonu: Siklofosfamid + G-CSF + IVMP  
→Hazırlama rejimi Siklofosfamid + ATG + G-CSF + IVMP
- Grade 3 mukozit
- Grade 4 lenfopeni, grade 3 nötropeni, grade 3 alopesi, grade 3 trombositopeni
- 1 ay hastanede yatış, yatış sırasında EDSS 7.5 → çıkışta walker ile yürüyebilir halde→yoğun fizyoterapi ile el işlevleri normale döndü
- 1 yıl sonra hipertiroidi →tiroidektomi

# Ö.C.: Otolog kök hücre nakli

- Kök hücre mobilizasyonu:
  - Yüksek doz siklofosfamid (4g/m<sup>2</sup>/gün, günde üç dozda)
  - 24 saat sonra granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF; 10µg/kg/gün, sc)
  - Kök hücreler çevre kanından lökaferez ile toplandı. Hedeflenen miktara (CD34+ hücre  $\geq 5 \times 10^6$ /kg) ulaşıldı.
  - Kök hücreler dondurulup sıvı azot içinde -190°C'de saklandı.
- Yoğun kemoterapi (YKT)
  - Siklofosfamid (100 mg/kg/gün, 2 gün)
  - Anti-timosit globulin (90mg/kg) verildi.
  - YKT'den 36 saat sonra IVMP infüzyonunu izleyerek (“in vivo” ayıklama)
  - Kök hücreleri 37°C'de eritilip infüze edildi (0.gün)
  - 5 gün sonra hematopoetik toparlanmayı hızlandırmak amacıyla G-CSF (5µg/kg/gün, sc) nötrofil sayısı üç gün >1000/mm<sup>3</sup> olana dek verildi.



## Ö.C. 1983 doğumlu K

- 2006 Şubat: kök hücre destekli yoğun kemoterapi uygulandı
- 1 ay hastanede yatış, yatış sırasında EDSS 7.5
  - çıkışta walker ile yürüyebilir halde
  - yoğun fizyoterapi ile el işlevleri normale döndü
- 1 yıl sonra hipertiroidi → tiroidektomi
- 2014 yılında üniversite sınavlarına girdi, İ.Ü. psikoloji bölümünü kazandı
- Hala walker ile yürüyebilir durumda, okuluna devam edebiliyor, ellerini rahat kullanabiliyor
- Başka atak olmadı
- 2013'te tek taraflı akut işitme kaybı oldu, 3 gün IVMP ile düzeldi
- Yeni MR lezyonu olmadı
- Başka yan etki olmadı