

Allojenik Kök Hücre Naklinde EASIX'in Prognostik Rolü: Tek Merkezden Retrospektif Bulgular

EASIX as a Prognostic Marker in Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Retrospective Analysis

Taner TAN¹, Ahmet Umur TOPCU², Erdem ÇİĞ², Efe SEMERCİOĞLU²,
Emre OSMANBAŞOĞLU¹, Ümit Barbaros ÜRE¹, Olga Meltem AKAY¹,
Sinem CİVRİZ BOZDAĞ¹

¹ Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası gelişen komplikasyonları ve mortaliteyi öngörmeye potansiyel bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, farklı zaman noktalarında hesaplanan EASIX skorlarının mortalite ve nakil ilişkili komplikasyonlarla olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışmaya 2018-2023 yılları arasında allo-HKHN yapılan 105 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, laboratuvar parametreleri ve klinik sonuçları retrospektif olarak değerlendirilip EASIX skoru dört zaman noktasında (hazırlık rejimi öncesi, nakil -1, nakil +7 ve nakil +14. gün) hesaplanmış, skorun klinik ilişkileri analiz edilmiştir.

Bulgular: EASIX skorlarının zaman içindeki dinamik değişimi dikkat çekici olup en yüksek seviyeler nakil sonrası +7 ve +14. günlerde gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, 180 gün içinde ölen hastalarda hazırlık rejimi öncesi, nakil -1. gün ve +14. gündeki EASIX skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.015$, $p=0.048$, $p=0.004$). Bu bulgular, binary lojistik regresyon analizinde de hazırlık rejimi öncesi ($p=0.043$) ve +14. gündeki ($p=0.036$) EASIX skorları için doğrulandı. Ayrıca, veno-oklüzif hastalık gelişen hastalarda -1. gün EASIX skorları anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.036$). Graft-versus-host hastalığı gelişen hastalarda ise nakil sonrası +14. gündeki EASIX skorları anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.045$).

Sonuç: Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi, allo-HKHN sonrası vasküler komplikasyonlar ve mortaliteyi öngörmeye potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamız, EASIX'in dinamik bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve farklı zaman noktalarındaki değişimlerin klinik anlam taşıdığını göstermektedir. Prospektif çalışmalar, optimal eşik değerlerin belirlenmesi ve EASIX'in prognostik modeller içindeki yerinin netleştirilmesi açısından gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli; EASIX; mortalite; graft-versus-host hastalığı; endotel disfonksiyonu

ABSTRACT

Objective: Endothelial Activation and Stress Index (EASIX) has been proposed as a potential biomarker for predicting complications and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). This study aimed to evaluate the relationship between EASIX scores at different time points and post-transplant mortality and complications.

Patients and Methods: This retrospective, single-center study included 105 patients who underwent allo-HSCT between 2018 and 2023. Demographic data, laboratory parameters, and

Makale atfı: Tan T, Topcu AU, Çiğ E, Semercioğlu E, Osmanbaşoğlu E, Üre ÜB ve ark. Allojenik kök hücre naklinde EASIX'in prognostik rolü: tek merkezden retrospektif bulgular. LLM Dergi 2025;9(2):27-34.

Yazışma Adresi

Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

Koç Üniversitesi Hastanesi,
Hematoloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Geliş: 26.03.2025 - **Kabul:** 08.08.2025

E-posta: sbozdag@kuh.ku.edu.tr

clinical outcomes were retrospectively analyzed. EASIX scores were calculated at four time points: pre-conditioning, day -1, day +7, and day +14 post-transplant, and their clinical relationships were analyzed.

Results: The dynamic changes in EASIX scores were notable, with the highest levels observed on day +7 and day +14 post-transplant. In group comparisons, patients who died within 180 days had significantly higher pre-conditioning, day -1, and day +14 EASIX scores ($p=0.015$, $p=0.048$, $p=0.004$). These associations were confirmed in binary logistic regression analysis for pre-conditioning ($p=0.043$) and day +14 ($p=0.036$) scores. Additionally, patients who developed veno-occlusive disease had significantly higher EASIX scores on day -1 ($p=0.036$). Patients who developed graft-versus-host disease had significantly lower EASIX scores on day +14 ($p=0.045$). Cytomegalovirus infection and cryopreservation appeared to influence EASIX scores.

Conclusion: EASIX emerges as a potential biomarker for predicting vascular complications and mortality following allo-HSCT. Our findings suggest that EASIX should be considered a dynamic marker and that changes at different time points carry clinical significance. Future prospective studies are needed to define optimal cutoff values and clarify EASIX's role in prognostic models.

Key Words: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; EASIX; mortality; graft-versus-host disease; endothelial dysfunction

GİRİŞ

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN), sağlıklı bir donörden elde edilen hematopoetik progenitor hücrelerin, hematolojik malignite veya diğer hematolojik hastalıkları bulunan alıcılara infüzyonunu içeren bir tedavi şeklidir. Nakil sonrası, normal hematopoez ve immün sistem fonksiyonlarının yeniden sağlanması hedeflenirken, bu süreç çeşitli erken ve geç dönem komplikasyonlarla ilişkilidir (1,2). Nakil sonrası komplikasyonlar arasında graft-versus-host hastalığı (GVHH), veno-oklüzif hastalık (VOH), transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TMA) ve mortalite önemli yer tutmaktadır.

Endotel disfonksiyonu, nakil sonrası gelişen birçok komplikasyonun patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Endotel hücreleri, vasküler bütünlüğün korunmasında kritik öneme sahip olup hazırlık rejimlerinin toksitesi, kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, immünsupresyona bağlı enfeksiyonlar ve donör alloreaktivitesine maruziyet gibi etkenler nedeniyle nakil sürecinde ciddi hasara uğrayabilmektedir (3,4). Endotel hasarının derecesi, GVHH, TMA ve VOH gibi komplikasyonların gelişimiyle doğrudan ilişkili olup bu süreçlerin daha iyi anlaşılması ve erken öngörülmesi, hasta yönetiminde büyük önem taşımaktadır (5).

Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX), serum laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, ve trombosit sayısı kullanılarak invaziv bir girişim olmadan hesaplanan ve endotel hasarının dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilen bir skorlama sistemidir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalar, EASIX'in nakil sonrası gelişen komplikasyonları ve mortalityi öngörmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymuştur (7-10). Özellikle, nakil sonrası belirli zaman noktalarındaki EASIX skorunun GVHH, vasküler komplikasyonlar ve erken mortalite açısından prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, farklı hasta gruplarında yapılan çalışmaların sonuçları arasında değişkenlik bulunmakta olup EASIX'in klinik kullanımdaki doğruluğu ve optimum eşik değerleri halen tam olarak belirlenememiştir.

Bu çalışmada, allo-HKHN alıcılarında EASIX'in vasküler komplikasyonlar ve GVHH açısından prognostik değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Farklı zamanlarda hesaplanan EASIX skorları ile nüks dışı mortalite (NDM), VOH, GVHH gibi klinik sonuçlar arasındaki ilişkinin nakil sonrası risk sınıflandırmasının iyileştirilmesine ve erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceği öngörülmüştür.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli retrospektif olup, Mart 2018 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında allo-HKHN yapılan 105 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, ilgili etik kurul tarafından onaylanmış olup (Koç Üniversitesi Etik Kurulu, 2025.098. IRB1.016) Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmaya 19-70 yaş aralığında EASIX skoru hesaplanmasına yetecek laboratuvar verisi bulunan hastalar dahil edilmiştir. Nakil sürecinde laboratuvar bulgularına ulaşılmayan hastalar dışlanmıştır.

Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler elektronik tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Demografik bulgulardan yaş, cinsiyet ve nakil endikasyonu; laboratuvar parametrelerinden LDH, serum kreatinin ve trombosit düzeyleri değerlendirilmiştir. Klinik değişkenlerden ise, ilk bir ay içinde sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu gelişimi, evre 2 üzeri akut GVHH gelişimi, VOH insidansı ve mortalite oranları incelenmiştir.

EASIX Skoru ve Hesaplama Yöntemi

Hastaların transplantasyon sürecindeki erken komplikasyonlarını ve sağkalımla ilişkisini değerlendirmek amacıyla EASIX skoru kullanılmıştır (6). EASIX skoru aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$EASIX = LDH (U/L) \times Serum kreatinin (mg/dL) / Trombosit sayısı (10^9/L)$$

Bu skor, transplantasyon sürecindeki belirli zaman noktalarında hesaplanmış olup hazırlık rejimi öncesi (EASIX HRÖ), nakilden bir gün önce (EASIX -1), nakilden yedi gün sonra (EASIX 7) ve nakilden 14 gün sonra (EASIX 14) olmak üzere dört ayrı ölçüm noktası oluşturulmuştur.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, genel sağkalım süresinin değerlendirilmesidir. İkincil sonlanım noktaları arasında CMV enfeksiyonu, GVHH gelişimi, ve VOH gelişimi ile EASIX skoru arasındaki ilişki ve EASIX skoruna göre belirlenen risk gruplarında sağkalım analizleri yer almaktadır.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics v28.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleri ile raporlanmış, gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. EASIX skorumun sağkalım ve mortalite ile ilişkisini değerlendirmek için lojistik regresyon analizi uygulanmış, optimal eşik değeri belirlemek amacıyla ROC eğrisi analizi ve Youden indeksi kullanılmıştır. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle analiz edilmiş ve gruplar arasındaki fark log-rank testiyle değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan ve klinik verileri yeterli olan 105 hastanın sonuçları analiz edildi. Hastaların 63 (%60)'ü erkek olup ortalama yaş 50 (aralık; 19-70) olarak belirlendi. Nakil olan hastalardaki hastalıklar arasında akut miyeloid lösemi 42 (%40) hastada, akut lenfoblastik lösemi 19 (%18.1) hastada, non-Hodgkin lenfoma 16 (%15.2) hastada, miyelodisplastik sendrom (MDS) 9

(%8.6) hastada, miyelofibroz 9 (%8.6) hastada, Hodgkin lenfoma 3 (%2.9) hastada, kronik lenfositik lösemi 2 (%1.9) hastada, kronik miyeloid lösemi 2 (%1.9) hastada, multipl miyelom 2 (%1.9) hastada ve aplastik anemi 1 (%1.0) hastada mevcuttu.

Hastaların EASIX skorları ve ilişkili laboratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Trombosit değerleri özellikle nakil sonrası +7. ve +14. günlerde belirgin bir düşüş gösterdi. En düşük EASIX skoru hazırlık rejimi öncesi hesaplanırken en yüksek EASIX skoru naklin +7. gününde gözlemlendi. Nakil yapılan hastalarda, en yüksek EASIX skoru MDS hastalarında tespit edildi (Tablo 2).

Ötüz beş (%33.3) hastaya total vücut ışınlaması (TVI) uygulanmış olup TVI uygulanan ve uygulanmayan hastalarda VOH gelişme oranları karşılaştırıldığında, TVI uygulanan 70 hastanın 4 (%5.7)'ünde, TVI uygulanmayan 35 hastanın ise 3 (%8.6)'ünde VOH geliştiği gözlemlenmiştir ($p = 0.890$). Kullanılan hazırlık rejimi bilgilerinin eksiksiz olarak değerlendirilebildiği 83 hastanın verileri, VOH gelişen ve gelişmeyen hastalar olarak ayrı ayrı Tablo 3'te verilmiştir. Hazırlık rejimindeki heterojenite nedeniyle VOH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir kıyaslama yapılamamıştır. Donör özelliklerine eksiksiz ulaşılabilen 81 hasta incelendiğinde 36 hastanın tam uyumlu akraba vericiden (%44.4), 26 hastanın tam uyumlu akraba dışı vericiden (%32.1), 19 hastanın yarı uyumlu akraba vericiden (%23.5) nakil yapıldığı ve her grupta iki hastada VOH geliştiği gözlemlendi ($p = 0.797$).

Tablo 1. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların farklı zaman noktalarındaki laboratuvar parametreleri ve EASIX skorları

	Hazırlık Rejimi Öncesi	Nakil -1. Gün	Nakil +7. Gün	Nakil +14. Gün
LDH (u/L)	298.44 $\pm$ 274.71 (65-1957)	308.72 $\pm$ 532.33 (105-4441)	235.72 $\pm$ 197.04 (59-1581)	248.16 $\pm$ 151.62 (79-859)
Kreatinin (mg/dL)	0.76 $\pm$ 0.23 (0.30-1.50)	0.74 $\pm$ 0.27 (0.40-1.90)	0.74 $\pm$ 0.34 (0.30-2.50)	0.86 $\pm$ 0.49 (0.30-4.00)
Trombosit ($10^9/L$)	113.71 $\pm$ 83.80 (3-438)	99.61 $\pm$ 71.62 (8-346)	25.12 $\pm$ 19.30 (1-128)	35.16 $\pm$ 40.18 (1-330)
EASIX skoru	5.68 $\pm$ 15.20 (0.37-124.54)	4.87 $\pm$ 9.64 (0.26-74.02)	15.05 $\pm$ 30.12 (0.63-225.86)	14.10 $\pm$ 32.10 (0.77-214.75)

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde raporlanmıştır.
EASIX: Endotel aktivasyon ve stres indeksi, LDH: Laktat dehidrogenaz.

Tablo 2. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli endikasyonlarına göre EASIX skorlarının farklı zaman noktalarındaki dağılımı

Nakil Endikasyonu	EASIX HRÖ	EASIX -1	EASIX +7	EASIX +14
ALL	10.10 $\pm$ 30.64 (0.61-124.54)	4.22 $\pm$ 7.50 (0.46-26.20)	11.07 $\pm$ 8.27 (2.01-25.70)	6.86 $\pm$ 6.06 (0.77-22.67)
AML	4.38 $\pm$ 12.34 (0.37-78.80)	4.55 $\pm$ 12.84 (0.26-74.02)	7.16 $\pm$ 10.14 (0.63-52.80)	10.83 $\pm$ 22.45 (0.93-142.20)
MDS	10.48 $\pm$ 9.39 (2.12-30.27)	10.58 $\pm$ 9.36 (1.47-29.95)	56.84 $\pm$ 80.15 (10.63-225.86)	34.91 $\pm$ 72.65 (2.06-183.00)
NHL	4.34 $\pm$ 4.04 (0.43-15.54)	3.77 $\pm$ 3.79 (0.43-12.76)	16.61 $\pm$ 30.29 (2.98-111.55)	27.46 $\pm$ 55.16 (2.52-214.75)
MF	5.09 $\pm$ 4.58 (0.98-14.61)	5.56 $\pm$ 4.32 (1.29-14.23)	23.75 $\pm$ 19.21 (6.29-50.16)	12.83 $\pm$ 12.32 (2.79-40.91)

*Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde raporlanmıştır.

*Yalnızca 3'ten fazla vaka sayısı olan nakil endikasyonlarının EASIX skorları raporlanmıştır.

EASIX: Endotel aktivasyon ve stres indeksi, EASIX HRÖ: Hazırlık rejimi öncesi EASIX skoru, EASIX -1: Nakilden bir gün önce EASIX skoru, EASIX 7: Nakilden 7 gün sonra EASIX skoru, EASIX 14: Nakilden 14 gün sonra EASIX skoru, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom, NHL: Non-Hodgkin lenfoma, MF: Miyelofibroz.

Tablo 3. Allojenik kemik iliği nakli hazırlık rejimlerinin kullanımı sıklığı ve VOH ile ilişkisi

Hazırlık Rejimi	Toplam Hasta Sayısı (%)	VOH+ Hasta Sayısı (%)	VOH- Hasta Sayısı (%)
Fludarabin+Treosulfan	15 (18.29)	1 (16.67)	14 (18.42)
Fludarabin+Melfalan	13 (15.85)	2 (33.33)	11 (14.47)
Fludarabin+Busulfan	12 (14.63)	0	12 (15.79)
Fludarabin+Siklofosfamid	10 (12.2)	1 (16.67)	9 (11.84)
Siklofosfamid	9 (10.98)	0	9 (11.84)
Etoposid	4 (4.88)	0	4 (5.26)
Siklofosfamid+ATG	3 (3.66)	0	3 (3.95)
Fludarabin+Busulfan+ATG	2 (2.44)	0	2 (2.63)
Fludarabin+Treosulfan+ATG	2 (2.44)	0	2 (2.63)
Fludarabin+Busulfan+Tiotepa	2 (2.44)	1 (16.67)	1 (1.32)
Klorfarabin+Sitarabin	2 (2.44)	1 (16.67)	1 (1.32)
Busulfan+Siklofosfamid	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Fludarabin+Melfalan+ATG	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Fludarabin	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Fludarabin+Treosulfan+Siklofosfamid	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Fludarabin+Melfalan+Siklofosfamid	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Fludarabin+Tiotepa	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Klorfarabin	1 (1.22)	0	1 (1.32)
Fludarabin+Amsakrin+Sitarabin+Etoposid	1 (1.22)	0	1 (1.32)

ATG: Anti-timosit globulin, VOH: Veno-oklüziv hastalık.

EASIX ve Sağkalım

Sağ kalan hastalarda eksitus olanlara göre EASIX HRÖ (2.55 ± 2.56 'ya karşı 8.74 ± 20.89 , $p = 0.024$) ve EASIX 14 (6.48 ± 5.48 'e karşı 22.80 ± 45.31 , $p = 0.012$) anlamlı olarak daha düşük hesaplandı. EASIX -1 (2.96 ± 3.40 'a karşı 6.88 ± 13.16) ve EASIX 7 (12.97 ± 33.86 'ya karşı 17.04 ± 26.27) skorları sağ kalan hastalarda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.086$, $p = 0.527$).

Gruplar arası karşılaştırmalarda, 180 gün içinde ölen hastalarda hazırlık rejimi öncesi EASIX HRÖ, EASIX -1 ve EASIX 14 sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (EASIX HRÖ: 11.37 ± 24.80 'e karşı 2.63 ± 2.70 , $p = 0.015$; EASIX -1: 8.16 ± 14.85 'e karşı 3.01 ± 3.45 , $p = 0.048$; EASIX 14: 29.53 ± 52.93 'e karşı 7.28 ± 6.04 , $p = 0.004$). EASIX 7 skoru için anlamlı fark gözlenmedi (19.45 ± 29.59 'a karşı 13.31 ± 34.04 , $p = 0.409$). Binary lojistik regresyon analizinde ise, 30 günlük, 90 günlük ve 1 yıllık mortalite ile anlamlı bir ilişki saptanmazken, yalnızca 180 günlük mortalite için EASIX HRÖ ve EASIX 14 skorlarının bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu görüldü (EASIX HRÖ: OR= 1.33, %95 GA: 1.01-1.74, $p = 0.043$; EASIX 14: OR= 1.11, %95 GA: 1.01-1.22, $p = 0.036$) (Şekil 1).

ROC eğrisi kullanılarak hastalar EASIX HRÖ'ye göre mortalite açısından düşük ve yüksek riskli gruplara ayrıldı. Youden indeksine göre en anlamlı eşik değer 0.744 olarak belirlendi. Düşük risk grubunda (EASIX HRÖ <0.75)

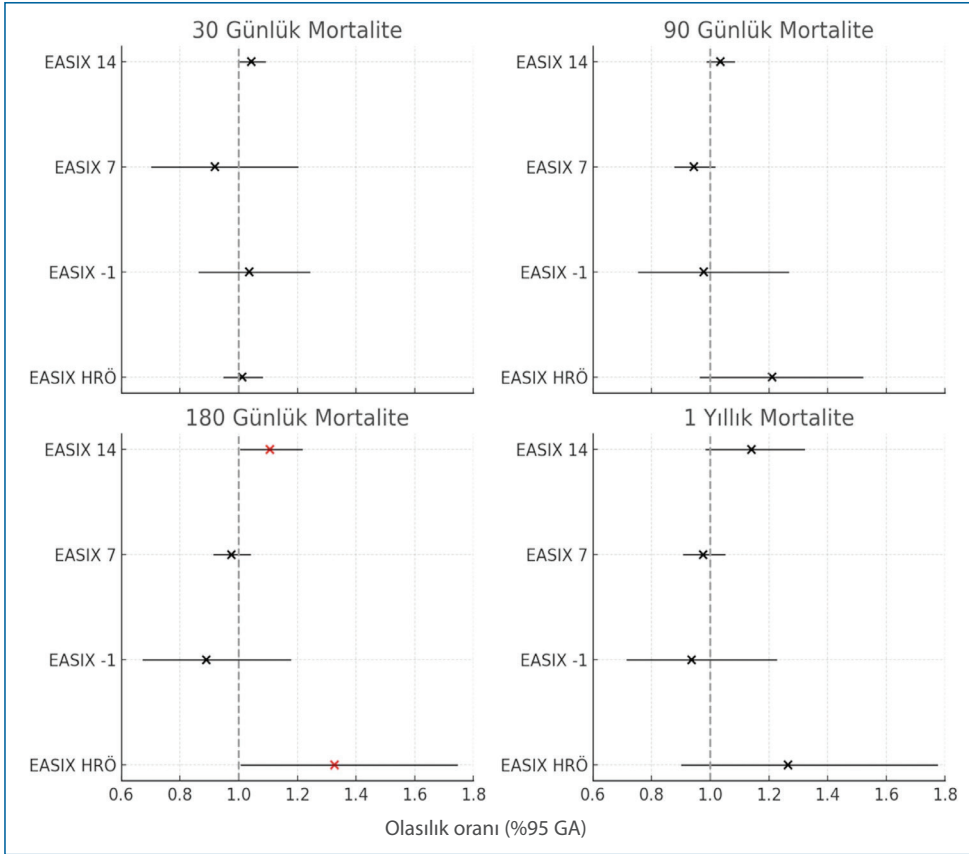
ortalama sağkalım süresi 53.8 ± 8.93 ay iken, yüksek risk grubunda (EASIX HRÖ ≥ 0.75) ortalama sağkalım süresi 24.1 ± 3.54 ay olarak hesaplandı. Ortanca sağkalım yüksek risk grubunda 10.23 ay (%95 GA 3.36-17.11 ay) iken, düşük risk grubu medyan sağkalıma düşmedi. Log-rank testiyle gruplar arasında sınırda anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.054$) (Şekil 2).

EASIX ve Erken Dönem CMV Enfeksiyonu

On sekiz hastada nakil sonrası bir ay içerisinde CMV enfeksiyonu görüldü. EASIX HRÖ (8.57 ± 20.54 'e karşı 5.57 ± 15.01 , $p = 0.610$) ve EASIX -1 (10.74 ± 25.62 'ye karşı 4.36 ± 5.78 , $p = 0.505$) CMV enfeksiyonu gelişen hastalarda daha yüksek olmakla birlikte, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. EASIX 7 (15.07 ± 17.33 'e karşı 16.26 ± 33.59) ve EASIX 14 (11.85 ± 12.17 'ye karşı 15.48 ± 36.58) açısından gruplar arasında bir fark saptanmadı ($p = 0.859$, $p = 0.516$).

EASIX ve GVHH

On üç hasta evre 2 üzeri akut GVHH geliştirdi. Hazırlık rejimi öncesi ve nakil -1. gün EASIX skorları, GVHH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark göstermedi ($p = 0.364$, $p = 0.099$). Ancak, GVHH gelişen hastalar nakil +7. gününde daha düşük EASIX skorlarına sahipti (8.02 ± 8.16 'ya karşı 17.24 ± 33.70 , $p = 0.059$). +14. günde ise GVHH gelişen hastalar, belirgin şekilde daha düşük EASIX skorlarına sahipti (6.73 ± 5.47 'ye karşı 16.04 ± 35.98 , $p = 0.045$).



Şekil 1. EASIX skorlarının farklı zaman noktalarındaki mortalite üzerindeki etkisini gösteren binary lojistik regresyon analizinin forest plot grafikleri.

30 günlük, 90 günlük, 180 günlük ve bir yıllık mortalite için EASIX skorları analiz edilmiştir. Yatay eksen de olasılık oranı (OO) ve %95 güven aralığı (GA) yer almaktadır. Dikey çizgi OO= 1'i temsil eder ve bunun sağında kalan değerler mortalite için artmış riski, solunda kalanlar ise azalmış riski göstermektedir.

EASIX skorlarının 30 günlük, 90 günlük ve bir yıllık mortalite ile ilişkisi görülmedi, EASIX HRÖ ve EASIX 14 skorlarının 180 günlük mortalite üzerinde etkin olduğu görülmüştür.

EASIX: Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi, HRÖ: Hazırlık rejimi öncesi.

EASIX ve VOH

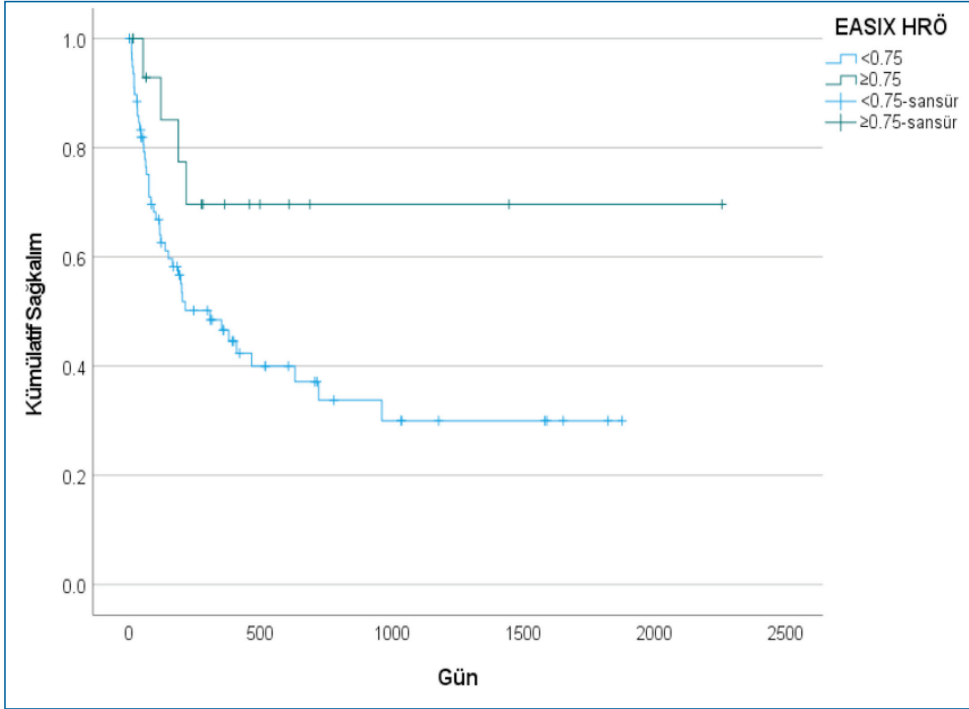
Yedi hastada VOH gelişti. Venö-oklüzif hastalık için "standart-klasik VOH" tanımı baz alınarak değerlendirilme yapıldı. Venö-oklüzif hastalık gelişen hastaların arasında geç başlanğıçlı VOH olan yoktu. Hazırlık rejimi öncesi EASIX skoru, VOH gelişen hastalarda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (29.98 ± 47.59 'a karşı 4.27 ± 9.11 , $p=0.243$). Ancak nakil -1. gün EASIX skoru, VOH gelişen hastalarda belirgin şekilde daha yüksek bulundu (13.33 ± 12.07 'ye karşı 4.31 ± 9.65 , $p=0.036$). Nakil sonrası +7. ve +14. günlerde ise EASIX skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.706$, $p=0.41$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma, EASIX skorunun allo-HKHN sonrası gelişen mortalite ve nakil ilişkili komplikasyonları öngörmedeki prognostik değerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız, EASIX skorunun zaman içindeki

dinamik değişimini ve erken dönemde ortaya çıkan vasküler olaylarla ilişkisini anlamaya katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda, hazırlık rejimi öncesi, nakil -1, +7 ve +14. günlerde hesaplanan EASIX skorları incelenmiş ve özellikle hazırlık rejimi öncesi, nakil -1 ve +14. gün skorlarının 180 günlük mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, Liu ve arkadaşları ile Luft ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaların sonuçlarıyla tutarlıdır; geniş hasta popülasyonlarında gerçekleştirilen bu çalışmalarda, yüksek pre-EASIX skorlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,11). Ayrıca, Penack ve arkadaşları tarafından 2000'den fazla transplant hastası ile yürütülen çalışmada EASIX-pre için ≥ 3 eşik değerinin yüksek NDM riski açısından klinik olarak anlamlı olduğu, Liu ve arkadaşları tarafından ise alternatif bir eşik değerin 4.25 olarak doğrulandığı bildirilmiştir (8). Eşik değerlerdeki bu farklılıkların, hasta popülasyonları ve nakil protokolleri arasındaki değişkenliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2. EASIX skoruna göre düşük ve yüksek riskli grupların Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Log-rank testi ile EASIX skoruna göre düşük (EASIX HRÖ <0.75) ve yüksek (EASIX HRÖ ≥0.75) risk grupları arasındaki sağkalım farkı sınırda anlamlı bulunmuştur ($p=0.054$). Mavi eğri düşük riskli hasta grubunu, yeşil eğri yüksek riskli hasta grubunu temsil etmektedir.

EASIX: Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi, HRÖ: Hazırlık rejimi öncesi.

Nakil sürecinde kullanılan hazırlık rejimleri, donör tipi, GVHH profilaksi rejimleri ve erken dönemde gelişen komplikasyonların EASIX skoru üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Miyeloablative rejimler, kemik iliği supresyonuna neden olarak trombositopeni süresini uzatabilir ve dolayısıyla EASIX skorunun artmasına neden olabilir (12). Benzer şekilde, TVI içeren rejimlerin endotel hasarına yol açtığı bilinmekte olup TVI uygulanan hastalarda EASIX skorlarının daha yüksek olması beklenebilir (13-15). Graft-versus-host hastalığı profilaksisinde kullanılan siklosporin ve takrolimus gibi ilaçların endotelial toksisiteye neden olduğu bilinmekte olup bu ilaçların kullanan hastalarda EASIX skorlarının farklı seyretmesi olasıdır (16,17). Ayrıca, donör özellikleri de skor üzerinde belirleyici bir rol oynayabilir. HLA uyumsuz donör ile yapılan nakillerde veya haploidentik nakillerde trombosit engraftman süresinin uzadığı bilinmektedir, bu durum EASIX skorlarını dolaylı olarak etkileyebilir (18). Diğer faktörler olarak nakil sonrası süreçte sık karşılaşılan CMV enfeksiyonunun kendisi, veya tedavisinde kullanılan gansiklovir gibi antiviral ilaçların, ya da dondurulmuş donör hücrelerinin kullanımının, trombosit engraftman süresini etkilediği bilinmektedir (1,19). Tüm bu faktörler EASIX skorunu endotelial hasardan bağımsız olarak etkileme potansiyeline sahiptir.

Çalışmamızda, EASIX ile akut GVHH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nakil sonrası +14. gündeki EASIX skoru, evre 2 üzeri GVHH gelişen hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu, geniş hasta gruplarıyla yapılan ve pre-EASIX skorlarının akut GVHH gelişimini öngörebileceğini belirten Sanchez-Escamilla ve arkadaşları ile Pedraza ve arkadaşları tarafından bildirilen sonuçlarla farklılık göstermektedir (7,20). Bu farklılığın, hasta popülasyonundaki heterojenite ve GVHH profilaksi stratejilerindeki değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (21).

Çalışmamızda, EASIX skorlarının zaman içindeki değişimi dikkat çekicidir. Skoru, nakil sonrası +7. ve +14. günlerde en yüksek seviyelere ulaştığı gözlemlenmiştir. Bu durum, Sanchez-Escamilla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarla tutarlı olup EASIX'in tek bir zaman dilimi yerine dinamik bir değişken olarak ele alınmasının gerekliliğini desteklemektedir (21). Literatürde, EASIX'in yalnızca erken dönem nakil sonuçlarıyla değil, geç dönem komplikasyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nawas ve arkadaşları, +180. gündeki EASIX skorlarının sonraki 180 gün içinde artan NDM riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (10).

Çalışmamızda, VOH gelişen hastalarda hazırlık rejimi öncesi ve -1. gündeki EASIX skorlarının anlamlı derecede

yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, endotel disfonksiyonunun VOH gelişimindeki kritik rolünü desteklemekte ve EASIX'in endotel hasarını erken dönemde tespit edebileceğini göstermektedir. Ancak, bu ilişkinin daha geniş hasta gruplarında doğrulanması gerekmektedir. Benzer şekilde, Luft ve arkadaşları ile Sanchez-Escamilla ve arkadaşları, yüksek EASIX skorlarının transplant ilişkili TMA riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (6,21). Çalışmamızda hasta sayısının yetersizliği nedeniyle TMA geliştiren hastaların EASIX değerleri analiz edilememiştir.

Miyelodisplastik sendrom tanılı hastaların diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek EASIX skorlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum, MDS patogenezinde inflamatuvar ve immün disfonksiyon süreçlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (22,23). Güncel literatürde, "inflammaging" olarak tanımlanan inflamatuvar süreçlerin hematopoetik sistem üzerindeki etkileri tartışılmakta olup bu bulguların MDS hastalarında transplantasyon sonrası vasküler değişiklikleri anlamada katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (24).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, EASIX'in yalnızca allo-HKHN sonrası erken dönem komplikasyonları öngörmekle kalmayıp uzun vadeli klinik sonuçlarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Kordelas ve arkadaşları, nakil sonrası bir yıl boyunca ölçülen yüksek EASIX skorlarının geç dönem NDM ile ilişkili olduğunu ve bu durumun kronik GVHH veya komorbiditelerden bağımsız olarak enfeksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyonlarla bağlantılı olabileceğini bildirmiştir (9). Ayrıca, Park ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, EASIX'in yaygın büyük B hücreli lenfoma hastalarında prognostik bir faktör olarak rol oynayabileceği vurgulanmıştır (25).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır: Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, bazı parametrelerde heterojen ve/veya kayıp veri olasılığı mevcuttur.

Tek merkezde gerçekleştirilmiş olması, hazırlık rejimi protokolleri, hasta profili ve destek tedavi yaklaşımlarının potansiyel olarak farklılıklar göstermesi nedeniyle, analizler ışığında saptanan bulguların daha geniş hasta popülasyonlarına genellenebilirliği sınırlanmaktadır. Buna ek olarak EASIX skoru her ne kadar non-invaziv ve kolay hesaplanabilir bir belirteç olsa da, bu çalışmada yalnızca belirlenmiş dört sabit zaman noktasında hesaplanmıştır. Diğer yandan skurun dinamik doğası, daha sık ve zaman serisi şeklinde yapılacak ölçümlerle daha iyi anlaşılabilir. Nakil süreci boyunca EASIX skorunu etkileyebilecek TVI, GVHH profilaksisinde kullanılan farklı immünsupresif ilaçlar, kullanılan kan ürünleri, CMV enfeksiyonu gibi birçok dış faktörün kontrol altına alınamaması da çalışmanın önemli kısıtlarından biridir. Geriye dönük hazırlamış olduğumuz bir çalışma olması

nedenli kriterleri içerisinde "ağrılı hepatomegali" gibi değerlendirilmenin yapıldığı sırada özellikle sorgulanması gereken kendine has maddelerin yer aldığı "refined EBMT criteria" ile değerlendirmek mümkün olmadı. Bir diğer kısıtlılık ise yurt dışı kurumlardan nakil yapılması amacıyla merkezimize transfer edilen hastaların belli bir kısmında VOH açısından risk teşkil etme potansiyeli olan ilaç kullanımının olup olmadığının bilinmemesidir. Transfer yoluyla gelen bu hastaların tıbbi raporlamaları ile ilgili bazı eksiklikler, net değerlendirme hususunda engel teşkil edebilmektedir.

Bu çalışma, EASIX'in allo-HKHN risk değerlendirmesinde dinamik bir biyobelirteç olarak klinik değerini desteklemektedir. Bulgularımız, hazırlık rejimi öncesi ve erken post-nakil dönemde hesaplanan EASIX skorlarının mortalite ve vasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, GVHH ve VOH gibi transplantasyon ilişkili komplikasyonlarla EASIX arasındaki ilişkiyi ortaya koyarak, skurun klinik kullandığı potansiyelini destekleyen yeni veriler sunmaktadır. Ancak, optimal eşik değerlerin daha iyi belirlenmesi, EASIX'in endotel disfonksiyonu ile ilişkili mekanizmalarının daha ayrıntılı olarak ortaya konması ve prognostik modeller içinde entegrasyonunun sağlanması için ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, EASIX'in inflamatuvar ve endotelial biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesi, klinik kullanım değerini artıracak ve transplantasyon sonrası hasta yönetiminde yeni stratejilere olanak sağlayacaktır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Koç Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 26.02.2025, Karar no: 2025.098.IRB1.016).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EÇ; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: ÜBÜ, OMA, EO; Verilerin toplanması: AUT; Makalenin yazımı: TT, SCB, ES; Onaylama: SCB.

KAYNAKLAR

1. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother 2016;22(8):505-14. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.05.006>
2. Tabbara IA, Zimmerman K, Morgan C, Nahleh ZA. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: complications and results. Archives of internal medicine 2002;162 14:1558-66. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.14.1558>

3. Palomo M, Diaz-Ricart M, Carreras E. Endothelial dysfunction in hematopoietic cell transplantation. *Clin Hematol Int. Mar 2019*;1(1):45-51. <https://doi.org/10.2991/chi.d.190317.001>
4. Lia G, Giaccone L, Leone S, Bruno B. Biomarkers for early complications of endothelial origin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Do they have a potential clinical role? *Front Immunol 2021*;12:641427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.641427>
5. Vythoulkas D, Tsigotou P, Griniezaki M, Konstantellos I, Lazana I. Endothelial dysfunction syndromes after allogeneic stem cell transplantation. *Cancers (Basel) 2023*;15(3):680. <https://doi.org/10.3390/cancers15030680>
6. Luft T, Benner A, Jodele S, Dandoy CE, Storb RF, Gooley TA, et al. It Is Easix to Predict Non-Relapse Mortality (NRM) of Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT). *Blood 2016*;128(22):519-519. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.519.519>
7. Pedraza A, Salas MQ, Rodríguez-Lobato LG, Escribano-Serrat S, Suárez-Lledo M, Martínez-Cebrian N, et al. Easix score correlates with endothelial dysfunction biomarkers and predicts risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *Transplant Cell Ther 2024*;30(2):187.e1-187.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2023.11.016>
8. Penack O, Luft T, Peczynski C, Benner A, Sica S, Arat M, et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) to predict mortality after allogeneic stem cell transplantation: A prospective study. *J Immunother Cancer 2024*;12(1):e007635. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007635>
9. Kordelas L, Terzer T, Gooley T, Davis C, Sandmaier BM, Sorror M, et al. EASIX-1year and late mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Blood Adv 2023*;7(18):5374-81. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008617>
10. Nawas MT, Sanchez-Escamilla M, Devlin SM, Maloy MA, Perales M, Giralt SA, et al. Prediction of non-relapse mortality with dynamic easix scores after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation 2020*;26(3):S189-S190. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.12.755>
11. Liu L, Xiang S, Lai X, Shi J. Easix score predicts overall survival and non-relapse mortality in elderly patients undergoing haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood 2024*;144(1):2171-2171. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-212040>
12. Bento L, Canaro M, Bastida JM, Sampol A. Thrombocytopenia and therapeutic strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Med 2022*;11(5):1364. <https://doi.org/10.3390/jcm11051364>
13. Wang Y, Liu L, Pazhanisamy SK, Li H, Meng A, Zhou D. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells. *Free Radic Biol Med 2010*;48(2):348-56. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.005>
14. Mazo IB, Quackenbush EJ, Lowe JB, von Andrian UH. Total body irradiation causes profound changes in endothelial traffic molecules for hematopoietic progenitor cell recruitment to bone marrow. *Blood 2002*;99(11):4182-91. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.11.4182>
15. Sharma GP, Himburg HA. Organ-specific endothelial dysfunction following total body irradiation exposure. *Toxics 2022*;10(12):747. <https://doi.org/10.3390/toxics10120747>
16. Mehta RS, Saliba RM, Chen J, Rondon G, Hammerstrom AE, Alousi A, et al. Post-transplantation cyclophosphamide versus conventional graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated donor haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol 2016*;173(3):444-55. <https://doi.org/10.1111/bjh.13977>
17. Lazana I. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Where we stand. *Int J Mol Sci 2023*;24(2):1159. <https://doi.org/10.3390/ijms24021159>
18. Davies SM, Kollman C, Anasetti C, Antin JH, Gajewski J, Casper JT, et al. Engraftment and survival after unrelated-donor bone marrow transplantation: A report from the national marrow donor program. *Blood 2000*;96(13):4096-102. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.13.4096>
19. Medd P, Nagra S, Hollyman D, Craddock C, Malladi R. Cryopreservation of allogeneic PBSC from related and unrelated donors is associated with delayed platelet engraftment but has no impact on survival. *Bone Marrow Transplant 2013*;48(2):243-8. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.118>
20. Sanchez-Escamilla M, Hilden P, Maloy M, Fatmi SA. The prognostic calculator easix predicts acute gvhd, non-relapse mortality and overall survival in adult patients undergoing reduced intensity conditioning allogeneic HCT. *Blood 2018*;132(1):2069-2069. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111036>
21. Sanchez-Escamilla M, Flynn J, Devlin S, Maloy M, Fatmi SA, Tomas AA, et al. EASIX score predicts inferior survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant 2023*;58(5):498-505. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01922-8>
22. Lynch OF, Calvi LM. Immune dysfunction, cytokine disruption, and stromal changes in myelodysplastic syndrome: A review. *Cells 2022*;11(3):580. <https://doi.org/10.3390/cells11030580>
23. Jachiet V, Fenaux P, Sevoyan A, Hakobyan Y, Ades L, Fain O, et al. Inflammatory and immune disorders associated with myelodysplastic syndromes. *Hemato 2021*;2(2):329-46. <https://doi.org/10.3390/hemato2020019>
24. Villaume MT, Savona MR. Pathogenesis and inflammaging in myelodysplastic syndrome. *Haematologica 2025*;110(2):283-99. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.284944>
25. Park S, Go SI, Lee GW. The endothelial activation and stress index (EASIX) score is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer 2022*;22(1):816. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09915-4>