Türk Hematoloji Derneği

55.Yıl

www.thd.org.tr

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022

Susesi Otel, Antalya

HİBRİT KONGRE





1967

BİLDİRİ VE KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

BİLİMSEL SEKRETERYA

Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi
Adres:Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8 Çankaya – ANKARA
Tel: +90 312 490 98 97
Faks: +90 312 490 98 68
E-posta: thdofis@thd.org.tr
Web: www.thd.org.tr

Türk Hematoloji Derneği Merkez İletişim Bilgileri
Mall of İstanbul Rezidans Ziya Gökalp Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı 7 A Blok No: 26
34306 Başakşehir, İSTANBUL
Tel: +90 212 603 66 55
Faks: +90 212 603 66 35

KONGRE SEKRETERYASI

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.
Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara
Tel: 0 (312) 440 50 11
Faks: 0 (312) 441 45 62
E-posta: info@ulusalhematoloj2022.org
Web: www.serenas.com.tr

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU IV

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ V

ÖNSÖZ VI

BİLİMSEL PROGRAM

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI XVIII

BİLDİRİ LİSTESİ XXII

KONUŞMA METİNLERİ 1

BİLDİRİ ÖZETLERİ

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ 111

SÖZEL BİLDİRİLER 118

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER 182

POSTER BİLDİRİLER 215

YAZAR DİZİNİ 389

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU	
BAŞKAN	Muhlis Cem Ar
II. BAŞKAN	Şule Ünal Cangül
GENEL SEKRETER	Reyhan Küçükkaya
ARAŞTIRMA SEKRETERİ	Neslihan Andıç
SAYMAN	Fatih Demirkan
ÜYE	Leylagül Kaynar
ÜYE	Özgür Mehtap

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan	Sekreterleri
Akut Lösemiler Bilimsel A.K.	*Volkan Karakuş*	*Şebnem Yılmaz* *Ali Fettah* *Selin Merih Urlu* *Ahmet Şeyhanlı*
Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.	*Yeşim Oymak*	*Sultan Aydın*
Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedavileri Bilimsel A. K.	*Sinem Civriz Bozdağ*	*Itır Şirinoğlu Demiriz* *Sinan Demircioğlu* *Güldane Cengiz Seval* *Nur Soyer*
Hematopatoloji Bilimsel A.K.	*Nalan Akyürek*	*Fulya Öz Puyan*
Hemofili Bilimsel A.K	*Ayşegül Ünüvar*	*Fatma Burcu Belen Apak* *Aydan Akdeniz* *Elif Gülsüm Ümit*
Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.	*Reyhan Küçükkaya*	*Serkan Güvenç* *Demet Çekdemir* *Esra Turan Erkek* *Neslihan Karakurt* *Hilmi Erdem Gözden*
İmmünohematoloji Bilimsel A.K.	*Mehmet Sönmez*	*Özlen Bektaş* *Alpay Yeşilaltay*
Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A. K.	*Işık Kaygusuz Atagündüz*	*Beyhan Durak Aras* *Tayfur Toptaş* *Asu Fergün Yılmaz*
Kök Hücre Nakli Bilimsel A.K.	*Can Boğa*	*Musa Karakükcü* *Hasan Atilla Özkan* *Alphan Küpesiz*
Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.	*Ahmet Emre Eşkazan*	*Gürsel Güneş* *Nergiz Erkut*
Laboratuvar Standartları Bilimsel A. K.	*Gülderen Yanıkkaya Demirel*	*Klara Dalva* *İlknur Kozanoğlu*
Lenfoma Bilimsel A.K.	*Olga Meltem Akay*	*Elif Birtaş Ateşoğlu* *Özgür Mehtap* *Ozan Salim*
Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Bilimsel A.K.	*Müge Aydın Sayitoğlu*	*Özden Hatırnaz Ng* *Ayşe Çırakoğlu*
Multipl Myelom Bilimsel A.K.	*Ömür Gökmen Sevindik*	*Hakkı Onur Kırkızlar* *Ayşe Salihoğlu* *Utku Iltar*
Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.	*Şule Mine Bakanay Öztürk*	*Turan Bayhan* *Tekin Güney* *Aysun Şentürk Yıkılmaz* *Gülkan Özkan*
Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferez Bilimsel A.K.	*Neslihan Andıç*	*Asu Fergün Yılmaz* *İbrahim Eker* *Özlem Tüfekçi* *Sinan Demircioğlu*

ÖNSÖZ

Değerli Kongre Katılımcıları,

Bu sene 55.yılını kutlayan derneğimizin düzenlendiği 48. Ulusal Hematoloji Kongresine hoş geldiniz. Kongre kapsamında bu yıl 29 bilimsel oturum, 9 uydu sempozyumu, 12 sözlü sunu oturumu ve 6 tartışmalı poster oturumu yer alacaktır. Ayrıca 6 adet ekran üzerinde posterleri takip edebilirsiniz. Bu sene kongremize gönderilen rekor sayıda bildiri arasından hakemler tarafından yapılan değerlendirmeler sonucu seçilen çalışmalardan, 6'sı "Başkanın Seçtikleri Oturumu"nda, 76'sı "Sözlü Sunu Oturumları"nda, 40 tanesi ise "Tartışmalı Poster Oturumu"nda sunulacaktır.

Kongre programının hazırlığında tüm emeği geçenlere, kongre sekreterlerine, kongre organizasyon komitesine, bildirileri değerlendiren değerli üyelerimize, ödül jürisine, bildiri ve konuşma metinleri kitabı editörlerine ve bizleri yalnız bırakmayan oturum başkanları ve konuşmacılar ile siz değerli katılımcılara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar
Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

BİLİMSEL PROGRAM

2 Kasım 2022, Çarşamba

08:15 - 08:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

AÇILIŞ

08:30 - 10:00 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI OTURUMU - I

Oturum Başkanları: Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara), Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)

- MGUS'da Güncel Yaklaşım
  Pelin Aytan (Mersin Üniversitesi, Mersin)
- MGRS Tanı ve Tedavisi
  Itır Şirinoğlu Demiriz (Beykent Üniversitesi, İstanbul)
- Smoldering Miyelomda Tanı ve Tedavi
  Ahmet Kürşad Güneş (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)

08:30 - 10:00 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

TROMBOSİT OTURUMU

Oturum Başkanları: Özcan Bör (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Ali Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana)

- Yoğun Bakımda Trombositopeni
  Deniz Yılmaz Karapınar (Ege Üniversitesi, İzmir)
- Kalıtsal Trombositopeniler
  Başak Koç Şenol (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
- Trombosit Kriyoprezervasyonu
  Ayşe Bozkurt Turhan (Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)

10:00 - 10:15 KAHVE ARASI

10:15 - 11:45 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

MDS OTURUMU

Oturum Başkanları: Gülsüm Özet (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara), Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul)

- Miyelodisplastik Sendromun Biyolojisi
  Mustafa Çetiner (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul)
- Hiposellüler MDS Tanı ve Tedavisi
  Cafer Adıgüzel (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul)
- NGS Çağında MDS: Kime,Ne Zaman Yapılmalı? Nasıl Yorumlanmalı?
  Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)

10:15 - 11:45 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI OTURUMU

Oturum Başkanları: Zeynep Karakaş (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Lale Olcay (Başkent Üniversitesi, Ankara)

- Solid Tümör Tedavileri Sonrası Uzayan Sitopeni
  Can Acıpayam (Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş)
- Kateter Enfeksiyonları
  İlker Devrim (SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)
- Profilaksi Alan Hemofili Hastalarında Kanamanın Öngörülmesi Mümkün mü?
  Yılmaz Ay (Göztepe Medicalpark Hastanesi, İstanbul)

11:45 - 12:00 KAHVE ARASI

12:00 - 12:45 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

Bristol Myers Squibb

EKİM İLAÇ

UYDU SEMPOZYUMU

IMID'SIZ MIYELOM TEDAVİSİ OLUR MU?

Moderatör: Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara)

Konuşmacılar: Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul), Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)

12:45 - 13:45 ÖĞLE YEMEĞİ

13:45 - 14:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

janssen

UYDU SEMPOZYUMU

ETKİNLİKTE YENİ BOYUT: YENİ TANI MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE DARZALEX

Moderatör: Ali Zahit Bolaman (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)

Konuşmacılar: Ayşe Salihoğlu (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul), Güldane Cengiz Seval (Ankara Üniversitesi, Ankara)

14:30 - 14:45 KAHVE ARASI

14:45 - 16:15 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

KMPN OTURUMU

Oturum Başkanları: Meliha Nalçacı (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Sema Karakuş (Başkent Üniversitesi, Ankara)

- MDS/MPN-U Tanısı ve Güncel Tedavi Stratejileri
  Gürsel Güneş (SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)
- KMML ve Sistemik İnflamatuvar ve Otoimmün Hastalık Birlikteliği: Nasıl Tanıyalım? Nasıl Tedavi Edelim?
  Nergiz Erkut (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)
- Miyelofibrozda Gelecek Tedaviler
  Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul)

14:45 - 16:15 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

ERİTROSİT HASTALIKLARI OTURUMU

Oturum Başkanları: Fatma Gümrük (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Yeşim Aydınok (Ege Üniversitesi, İzmir)

- Ülkemizde Talasemi Hastalarında Son Durum
  Elif Güler Kazancı (Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa)
- Yeni Rehberler Eşliğinde Methemoglobinemi
  Ali Fettah (Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)
- Orak Hücreli Anemide Hemostatik Sistem
  Hatice İlgen Şaşmaz (Acıbadem Hastanesi, Adana)

16:15 - 16:30 KAHVE ARASI

BİLİMSEL PROGRAM

■ 2 Kasım 2022, Çarşamba

16:30 - 17:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul),
Teoman Soysal (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)

- SSS Tutulumu Olan Hastalarda Allo-HKN: Hazırlık Rejimleri, Radyoterapinin Yeri, Komplikasyonlar
  Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)
- GVHD Profilaksisinde Post Transplant Siklofosfamid Uygulamasının Artıları ve Eksileri
  Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)
- Relaps/Refrakter Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Glofitamab Tedavisi: Türkiye Verisi
  Elif Birtaş Ateşoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul)
- Rekombinant FVIII İçeren Transgenik Mezenkimal Kök Hücrelerin Hemofili A Modelinde In Vitro Etkinliği
  Cansu Hemşinlioğlu (Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Merkezi, İstanbul)
- Türkiye'de Relaps/Refrakter Multipl Miyelom Hastalarında Lenalidomid + Deksametazon Tedavisinin Güvenlilik Çalışması
  Ayşe Tülin Fıratlı Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul)
- Haploidantik Nakillerde MFI Eşik Değerinin Desensitizasyon ve Transplant Sonuçları Üzerine Etkisi: THD DART Projesi
  Berrin Balık Aydın (SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır)
- JAK2 Ve JAK2v617f MRNA Hedefli Altın Nanopartikül Uygulamasının JAK/STAT Yolağı Üzerindeki Etkisi
  Berkay Tokcan (İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul)
- AML'de Düşük Yoğunluklu Tedaviler Alt Grup Analizi: Türk Hematoloji Derneği AML Çalışma Grubu, Veri Tabanının Retropsektif Analizi
  Selin Merih Urlu (Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)

17:30 - 17:45 **KAHVE ARASI**

17:45 - 18:45 SÖZLÜ SUNU SALONLARI

SÖZLÜ SUNU OTURUMU-I

** Sunu ayrıntıları 16-19. sayfalardadır.*

18:45 - 19:00 **KAHVE ARASI**

19:00 - 20:00

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU

BİLİMSEL PROGRAM

3 Kasım 2022, Perşembe

09:00 - 10:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

TRANSPLANT OTURUMU

Oturum Başkanları: Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), Mustafa Çetin (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya)

- SSS Tutulumu Olan Hastalarda Allo-HKN: Hazırlık Rejimleri, Radyoterapinin Yeri, Komplikasyonlar
  Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)
- GVHD Profilaksisinde Post Transplant Siklofosfamid Uygulamasının Artıları ve Eksileri
  Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)
- Zayıf Graft ve Primer Graft Yetersizliği: Risk Faktörleri, Tanı ve Tedavi
  Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)

09:00 - 10:30 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

KOMPLEMAN SİSTEMİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Yahya Büyükaşık (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Reyhan Küçükkaya (İstanbul)

- Complement System and Thrombosis
  Vahid Afshar Kharghan (MD Anderson Cancer Center, USA)
- PNH Tedavisinde Güncel Gelişmeler
  Sinan Demircioğlu (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)
- Transplant ile İlişkili TMA Tanı ve Tedavisi
  Ümit Yavuz Malkan (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)

10:30 - 10:45 KAHVE ARASI

10:45 - 12:15 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

AML OTURUMU

**Oturum Başkanları: Fahir Özkalemkaş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa),
Mehmet Sönmez, (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)**

- Yeni Tanı Genç AML Hastalarında Hangi İndüksiyon Rejimi Seçilmeli?
  Handan Haydaroğlu Şahin (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep)
- AML'de Hedefe Yönelik Tedaviler: Gelecek Nasıl Görünüyor?
  Tuba Hacıbekiroğlu (Sakarya Üniversitesi, Sakarya)

10:45 - 12:15 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

TROMBOZ-HEMOSTAZ OTURUMU

Oturum Başkanları: Bülent Zülfikar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Canan Albayrak (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)

- Tromboinflamasyon
  Zühre Kaya (Gazi Üniversitesi, Ankara)
- Pediatrik VTE'de Risk Faktörleri
  Serap Karaman (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
- Hemofilide Devam Eden Klinik Araştırmalar
  Can Balkan (Ege Üniversitesi, İzmir)

12:15 - 13:15 ÖĞLE YEMEĞİ

13:15 - 14:00 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

astellas

UYDU SEMPOZYUMU

DAHA UZUN SAĞKALIM VE DAHA YÜKSEK TAM YANIT YOLUNDA UMUDUN ADI: XOSPATA

Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Tülin Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul)

**Konuşmacılar: Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul),
Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)**

14:00 - 14:15 KAHVE ARASI

14:15 - 15:00 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

janssen

UYDU SEMPOZYUMU

KLL TEDAVİSİNDE TÜM HASTALARDA ÖNCE IMBRUVICA

Moderatör: Ahmet Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul)

Konuşmacı: Mehmet Ali Özcan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)

15:00 - 15:15 KAHVE ARASI

15:15-16:45 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

ALL OTURUMU

Oturum Başkanları: Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), İnci Alacacıoğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)

- CNS Tutulumunu Değerlendirmede Kullanılan Metodlar
  Şebnem Yılmaz (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
- ALL'de MSS Tutulumu Mekanizmaları ve Risk Faktörleri
  Selin Aytaç Eyüpoğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)

- İzole MSS Nüksüne Yaklaşım

- Çocuk Hastalıkları Yaklaşımı
  Dilber Talia İleri (Ankara Üniversitesi, Ankara)
- Erişkin Yaklaşımı
  Volkan Karakuş (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)

15:15-16:45 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

NADİR KANAMA HASTALIKLARI OTURUMU

Oturum Başkanları: Vahap Okan (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep), Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)

- Edinsel-Kalıtsal Faktör 10 Eksikliği
  Gül İlhan (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay)
- Herediter Hemorajik Telanjiektazi
  Gül Nihal Özdemir (İstinye Üniversitesi, İstanbul)
- Nadir Kanama Bozukluklarında Genetik Tanının Önemi
  Tahir Atik (Ege Üniversitesi, İzmir)

16:45 - 17:00 KAHVE ARASI

BİLİMSEL PROGRAM

3 Kasım 2022, Perşembe

17:00 - 17:45 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

abbvie

UYDU SEMPOZYUMU

VENCLYXTO İLE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE SINIRLI SÜRELİ TEDAVİ İLE TEDAVİSİZ YAŞAM: SORULAR VE CEVAPLAR İLE NEDEN VENCLYXTO?

Oturum Başkanı: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)

Panelistler: Tülin Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul), Mehmet Sönmez, (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)

17:45 - 18:00 KAHVE ARASI

18:00 - 19:00 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

HODGKİN DIŞI LENFOMA OTURUMU-I

Oturum Başkanları: Nilgün Sayınalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Olga Meltem Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul)

- KLL: Birinci Basamak Tedavide Hangi İlacı Vermeliyim?
  Nurhilal Büyükkurt (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
- İndolen Lenfoma Yönetiminde Minimal Artık Hastalığın Rolü Var mıdır?
  Erman Öztürk (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)

18:00 - 19:00 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

LÖSEMİYE GENETİK YATKINLIK OTURUMU

Oturum Başkanları: Ahmet Koç (Marmara Üniversitesi, İstanbul), Hilmi Apak (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul),

- Down Sendromu ve Lösemi
  Neslihan Karakurt (Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)
- Çocukluk Çağı Lösemilerinde Ne Zaman Genetik Yatkınlık Düşünelim?
  Turan Bayhan (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)
- Primer İmmün Yetmezliklerde Lösemi/Lenfomaya Yatkınlık ve Lenfoproliferasyon
  Neşe Yaralı (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)

19:00 - 19:15 KAHVE ARASI

19:15 - 20:15 SÖZLÜ SUNU SALONLARI

SÖZLÜ SUNU OTURUMU-II

BİLİMSEL PROGRAM

4 Kasım 2022, Cuma

08:00 - 08:45 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

sanofi

UYDU SEMPOZYUMU

SEMPTOMDAN TANIYA GAUCHER HASTALIĞI VE UZUN DÖNEM CEREZYME DENEYİMİ

Moderatör: Mustafa Nuri Yenerel (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)

Konuşmacılar: Mustafa Nuri Yenerel (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Ebru Canda (Ege Üniversitesi, İzmir)

08:45 - 09:00 KAHVE ARASI

09:00 - 10:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

HODGKİN DIŞI LENFOMA OTURUMU-II

Oturum Başkanları: Ahmet Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul), Meltem Aylı (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)

- Primer Kemik Lenfoması ve İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma Tanı ve Tedavisi
  Mehmet Hilmi Doğu (Liv Hospital, İstanbul)
- Deri Dışı Ekstanodal T Hücreli Lenfomaların Tanı ve Tedavisi
  Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara)
- Nüks/Dirençli Periferik T hücreli Lenfoma Tedavisinde Güncel Durum
  Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara)

09:00 - 10:30 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

TRANSFÜZYON OTURUMU

Oturum Başkanları: Eyüp Naci Tiftik (Mersin Üniversitesi, Mersin), Neslihan Andıç (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)

- Hasta Kan Yönetiminin Temel İlkeleri
  İdil Yenicesu (Ankara)

- Olgularla Hasta Kan Yönetimi

- Erişkin Olgu
  Asu Fergün Yılmaz (Marmara Üniversitesi, İstanbul)
- Çocuk Olgu
  Özlem Tüfekçi (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
- Hasta Kan Yönetimi Türkiye'de Nasıl Uygulanabilir? Hematoloğun HKY'deki Rolü Nedir?
  Türker Çetin (Memorial Hastanesi, Ankara)

10:30 - 10:45 KAHVE ARASI

10:45 - 11:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

NOVARTIS

UYDU SEMPOZYUMU

MİYELOFİBROZİS VE POLİSİTEMİ VERA'DA ORTAK SORULARA JAKAVI İLE BÜTÜNCÜL ÇÖZÜMLER

Moderatörler: Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir), Eren Gündüz (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)

Konuşmacılar: Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul), Nur Akad Soyer (Ege Üniversitesi, İzmir)

11:30 - 11:45 KAHVE ARASI

11:45 - 12:45 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

TURKISH SOCIETY OF HEMATOLOGY- EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION JOINT SESSION

Scientific Chairs: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul), Elizabeth A Macintyre (Institut Necker Enfants-Malades, France), Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)

- Update in Agressive Lymphomas

- Diffuse Large B Cell Lymphoma
  Pier Luigi Zinzani (University of Bologna, Italy)
- Mantle Cell Lymphoma
  Gianluca Gaidano (University of Eastern Piedmont, Italy)

12:45 - 13:45 ÖĞLE YEMEĞİ

12:45 - 13:45 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

THD-GENÇ EHA OTURUMU

Oturum Başkanı: Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)

- Genç EHA Tanıtımı
  Umut Yılmaz (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)
- THD Kariyerimi Nasıl Etkiledi?
  Koray Yalçın (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)
- EHA Ödenekleri ve Başvuru Tavsiyeleri
  Özgen Deniz (Imperial College London, İngiltere)
- EHA Klinik Araştırma Eğitimi Deneyimi
  Semih Başcı (SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara)

13:45 - 14:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

AMGEN

UYDU SEMPOZYUMU

RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİNDE OLGULARLA KARFİLZOMİB

Panelistler: Rıdvan Ali (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Anıl Tombak (Mersin Üniversitesi, Mersin), Nil Güler (Pamukkale Üniversitesi, Denizli), Sevgi Kalayoğlu Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)

Konuşmacı: Simge Erdem (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)

13:45 - 14:45 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Namık Yaşar Özbek (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Ülker Koçak (Gazi Üniversitesi, Ankara)

- Hematopoetik Kök Hücre Biyolojisi
  Emel Özyürek (Memorial Ankara Hastanesi, Ankara)
- Update in Congenital Bone Marrow Failure Syndromes
  Carlo Dufour (G.Gaslini, Research Children's Hospital, Italy)

14:45 - 15:15 KAHVE ARASI

BİLİMSEL PROGRAM

4 Kasım 2022, Cuma

15:15 - 16:15 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

TURKISH SOCIETY OF HEMATOLOGY- AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY JOINT SESSION

Scientific Chairs: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul),
Jane Winter (Northwestern University, USA)

- Red Cell Membrare Disorders and Enzymopathies
  Mohandas Narla (New York Blood Center, USA)
- Use of Pyruvate Kinase Activators in Rare Anemias
  Hanny Al-Samkari (Massachusetts General Hospital, USA)

16:15 - 16:30 KAHVE ARASI

16:30 - 17:15 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

novo nordisk®

UYDU SEMPOZYUMU

HİÇ DEĞİŞMEDİ: EDİNSEL VEYA KALITSAL, GÜVENLE DOLU 21 YIL

Moderatör: Fahri Şahin (Ege Üniversitesi, İzmir)

Konuşmacı: Gül İlhan (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay), Giovanni Barillari, (International Medical University in Rome, Italy)

17:15 - 17:30 KAHVE ARASI

17:30-18:30 GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

LABORATUVAR OTURUMU

Oturum Başkanları: Levent Ündar (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), Klara Dalva (Ankara Üniversitesi, Ankara)

- Selim Hematolojik Hastalıkların Tanısında Akan Hücre Ölçer Kullanımı
  İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
- Yapay Zeka Programları ile Lösemi Takibi
  Gülderen Yanıkkaya Demirel (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)

17:30 - 19:00 GÖNÜL HİÇSÖNMEZ SALONU

PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI OTURUMU-II

Oturum Başkanları: Sevgi Kalayoğlu Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul),
Önder Arslan (Ankara Üniversitesi, Ankara)

- Kardiyak Amiloidoz Tanı ve Tedavisi
  Anıl Tombak (Mersin Üniversitesi, Mersin)
- Miyelomda Görülen Renal Komplikasyonların Ayırıcı Tanı ve Tedavisi
  Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)
- Miyelomda Kemik Tutulumunun Takip ve Tedavisi
  Demet Çekdemir (SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)

BİLİMSEL PROGRAM

5 Kasım 2022, Cumartesi

GÜLTEN AKTUĞLU SALONU

09:00 - 10:30

HODGKİN LENFOMA OTURUMU

Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Tülin Tiraje Celkan (Liv Hospital, İstanbul)

- Adölesan/Genç Erişkinde Hodgkin Lenfoma Tedavisi
- Çocuk Hastalıkları Yaklaşımı
  Ekrem Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
- Erişkin Yaklaşımı
  Zeynep Arzu Yeğin (Gazi Üniversitesi, Ankara)
- Brentuksimab ve Kontrol Noktası İnhibitörlerine Dirençli Olguların Yönetimi
  Özlen Bektaş (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)

10:30 - 11:00 KAHVE ARASI

11:00 - 12:00

AKILCI İLAÇ - SAĞLIK OTORİTESİ OTURUMU

Oturum Başkanları: Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)

- Türkiye'de Yenilikçi İlaçlara Erişim: EFPIA WAIT 2022 Anketi Sonuçlarının Değerlendirilmesi
  Serah Kekeç (Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği, İstanbul)
- Hematolojik Hastalıkların Tedavisinde İlaca Erişim
  Esin Aysel Kandemir (TC. SB. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara)

12:00 - 13:00 ÖĞLE YEMEĞİ

13:00 - 13:45

DONÖR ARAŞTIRMALARI TAKIMI (DART) TOPLANTISI - TÜRKİYE'DE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: GELECEĞE BAKIŞ

Oturum Başkanları: Musa Karakükcü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)

- Mevcut Durum Değerlendirmesi
  Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Adana)
- Dünya ve Türkiye Donör Rehberlerindeki Farklılıklar
  Koray Yalçın (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)
- Ulusal Anlamda Bilgiler Nasıl Toplanır?
  Elif Ünal İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara)

13:45 - 14:15 KAHVE ARASI

14:15 - 15:00

HEMATOLOJİ (KANBİLİM) TIPTA UZMANLIK YETERLİK KOMİSYONU (HEM-TUYEK) BİLGİLENDİRME PANELİ

- AÇILIŞ - HEM-TUYEK'in Amacı Nedir? Ne İş Yapar?
  Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)
- TUKMOS-Hematoloji 2023 (Taslak)
  Meltem Aylı (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)
- Hematoloji Yeterlilik Belgesi Alacağım Ne Yapmalıyım?
  Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)
- Hematoloji Bilim Dalımız/Kliniğimiz Eğitim Programını Akredite Etmek İstiyoruz? Ne Yapmalıyız?
  Zübeyde Nur Özkurt (Gazi Üniversitesi, Ankara)
- Genel Tartışma - Katkı ve Sorular

15:00 - 15:15 KAHVE ARASI

15:15 - 16:45

THD-THAD OTURUMU / TEMEL TIPTAN KLİNİĞE TROMBOZ

Oturum Başkanları: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul), Kaan Kavaklı (Ege Üniversitesi, İzmir)

- Gen Tedavisinde Yenilikler
  Turgut Ulutin (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul)
- Doğumsal AT Eksikliği ve PC Eksikliği Klinik Bulgular ve Tedavisi
  Ayşegül Ünüvar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
- Yeni Oral Antikoagulanlarda Son Durum ve Kanama Komplikasyonlarının Yönetimi
  Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – I
2 KASIM 2022, SALI
17:45-18:45

MULTİPL MİYELOM OTURUMU

Oturum Başkanları: Yıldız Aydın (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul), Rıdvan Ali (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)

SÖZLÜ SUNU A SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Relaps/Refrakter Multipl Miyelom Hastalarında Isatuximab Tedavisiyle Gerçek Yaşam Deneyimi: IONA-MM Çalışması İlk Ara Analizi	*Meral Beksaç*	Ankara Üniversitesi, Ankara
Yeni Nesil Dizilim Analizine Göre Belirlenen Hedefe Yönelik Tedavilerin Nüks ve Dirençli Multipl Miyelom Hastalarında Etkinliği	*Güldane Cengiz Seval*	Ankara Üniversitesi, Ankara
Multipl Miyelom Ve Obezite: Leptin Gen Polimorfizmleri Ne Kadar Etkili?	*İstemi Serin*	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Türkiye'de Daha Önce En Az 2 Tedavi Uygulanmış RRMM Hastalarında Gerçek Yaşam Koşullarındaki Tedavi Paternleri	*Ömür Gökmen Sevindik*	Medipol Üniversitesi, İstanbul
45 Yaş Altı, 45-54 Yaş Ve 55-64 Yaş Multiple Miyelomların Özelliklerinin ve Sonuçlarının Karşılaştırılması: Çok Merkezli Çalışma	*Pelin Aytan*	Mersin Üniversitesi, Mersin
Multipl Miyelom Otolog Kök Hücre Naklinde Mel140 Ve Mel200 Hazırlık Protokollerinin Geriye Dönük Karşılaştırması	*Umut Yılmaz*	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul

TRANSPLANTASYON OTURUMU-1

Oturum Başkanları: Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana), Taner Demirer (Ankara Üniversitesi, Ankara)

SÖZLÜ SUNU B SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Otolog Periferik Kök Hücre Toplanmasında Spectra Optia ile Amicus Cihazlarının Karşılaştırılması	*Muzaffer Keklik*	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
Jacıe Akreditasyonu Sonrası Erciyes Üniversitesi Aferez Merkezi 2010-2021 Verileri	*Serpil Baysal*	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfomada Brentuksimab Vedotin ve Konvansiyonel Kemoterapinin Periferik Kök Hücre Mobilizasyonuna Etkisi	*Gül Yavuz Ermiş*	Ankara Üniversitesi, Ankara
Edinsel Aplastik Anemi Hastalarında Hematopoetik Kök Hücre Kaynağı Olarak Kemik İliği ve Periferik Kanın Karşılaştırılması	*Serhat Çelik*	Kırıkkale Üniversitesi, Kırıkkale
Pleriksaforla Mobilize Edilen Hastaların Nakil Sonrası Dönemlerinin Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi	*Ece Vural*	Akdeniz Üniversitesi, Antalya
Farklı Biyobenzer Granülosit Koloni Uyarıcı Faktörlerin Kemik İliğinden Kök Hücre Toplanması Üzerine Etkisi	*Barbaros Şahin Karagün*	Acıbadem Üniversitesi, İstanbul

TRANSPLANTASYON OTURUMU-2

Oturum Başkanları: Simten Dağdaş (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Hüseyin Saffet Beköz (Medipol Üniversitesi, İstanbul)

SÖZLÜ SUNU C SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Ölçülebilir Kalıntı Hastalık ve Kimerizm İzleminin Nüksü Öngörmede Etkinlikleri	*Sinem Başak Tan Öksüz*	Ankara Üniversitesi, Ankara
Covid19 Pandemisi: Hematopoetik Hücre Alıcıları, Olmayanlara Göre Daha Çok mu Etkilendi?	*Deniz Gören*	İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul
Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda İmmunsupresif Tedavi Seçiminin Prognostik Önemi	*Nisa Akın Yetkin*	Gazi Üniversitesi, Ankara
Kemoterapiyi Takiben Veno-Okluzif Hastalık/Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu: Defıfrance'da Defibrotidin Değerlendirilmesi	*Richard Martin*	Jazz Pharmaceuticals, Oxford
Akit Sonrası Steroide Dirençli Akut Ve Geç-Akut Graft-Versus-Host Hastalığında Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi: Çok Merkezli Çalışma	*Muzaffer Keklik*	Erciyes Üniversitesi, Kayseri

SÖZLÜ SUNUM PROGRAMI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI – I
2 KASIM 2022, SALI
17:45-18:45

DENEYSEL HEMATOLOJİ OTURUMU-1
Oturum Başkanları: Nejat Akar (TOBB ETÜ Hastanesi, Ankara), Gülderen Yanıkkaya Demirel (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)
SÖZLÜ SUNU D SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Eritrosit Membran Bozukluklarının Ftır Spektroskopisi ile Araştırılması: Eritrosit, Lökosit ve Plazma Örnekleriyle Ön Çalışmalar	*F. Duygu Özel Demiralp*	Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
MYH9 Geninde Novel Mutasyonun Görüldüğü Kalıtsal Trombositopeni İle Prezente Olan Aile Bireyleri	*Rafiye Çiftçiler*	Konya Şehir Hastanesi, Konya
Fanconi Anemi ve Oral Skuamöz Hücreli Karsinom Hastalarının Tükürük Mir-34a Ve Serum Survivin Düzeylerinin İncelenmesi	*Zişan Asal Kılıç*	İstanbul Üniversitesi, İstanbul
Ribozomodinamiğin Sıfırncı Yasası: İn Vitro Translasyon İle Protein Sentezinin Gerçek Zamanlı Analizi	*Hasan Basri Kılıç*	Hacettepe Üniversitesi, Ankara
Beta Talasemi'de HB F Düzenleyici Tek Nükleotid Polimorfizmleri	*Duran Canatan*	Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Antalya
Kalıtsal Hemolitik Anemi Hastalarında Tüm Ekzom Dizi Analiziyle Genetik Tanının Araştırılması	*Esra Işık*	Ege Üniversitesi, İzmir
Ağır Konjenital Nötropenili Hastalarda Genetik Analiz Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi	*Uğur Erkin Zeytinoğlu*	Hacettepe Üniversitesi, Ankara

AKUT LÖSEMİ OTURUMU
Oturum Başkanı: Ahmet Faik Öner (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van)
SÖZLÜ SUNU E SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Pediatrik All Hastalarında Risk Grubu Belirlemede Minimal Kalıntı Hastalık Takibinin Önemi: Ege Üniversitesi Deneyimi	*Nihal Karadaş*	Ege Üniversitesi, İzmir
Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Kıdney Injury Molecule-1(Kım-1)'İn Böbrek Hasarını Tespit Etmedeki Değeri	*Kamil Uğur Şanal*	Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya
Solid Tümör, Lösemi, Lenfoma ve Transplant Hastalarında Kan Transfüzyonlarına İkincil Demir Birikiminin Araştırılması	*Işıl Seren Arısüt*	Gazi Üniversitesi, Ankara
Çocukluk Çağı Bifenotipik Akut Lösemi Hastalarında Moleküler Belirteçler Ve Prognostik Önemi	*Fulya Küçükcankurt*	İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul
Lösemide Şelasyon Tedavisi	*Nihal Karadaş*	Ege Üniversitesi, İzmir
Çocuklarda İleri Evre Lenfoblastik Dışı, Non-Hodgkın Lenfomada 1 G/M2 Metotreksat, 5 G/M2 Metotreksat Kadar Etkin mi?	*Rejin Kebudi*	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

ENFEKSİYON OTURUMU
Oturum Başkanları: Vahap Aslan (Özel Ümit Hastanesi, Eskişehir), İlhami Kiki (Medicalpark Hastanesi, Gaziantep)
SÖZLÜ SUNU F SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Pediatrik Febril Nötropeni Epizodlarında Tekrarlanan Kan ve Port Kateter Kültürlerinin Önemi	*Ayça Koca Yozgat*	Ankara Şehir Hastanesi, Ankara
Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Küf Etkin Antifungal Profilaksinin Mantar İnfeksiyonlarına Etkisi	*Deniz Yılmaz Karapınar*	Ege Üniversitesi, İzmir
Pediatrik Hematoonkoloji ve Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Ağır Covid -19 Hastalığı İçin Klinik Risk Faktörleri	*Fatma Demir Yenigürbüz*	Acıbadem Üniversitesi, İstanbul
Hematoloji Pratiğinde Kinaz İnhibitörü Kullanan Olgularda Enfeksiyon Sıklığı ve Dağılımı: Retrospektif Gerçek Yaşam Verisi	*Hülya Yılmaz*	Ankara Üniversitesi, Ankara
Ağır Pnömonili Erişkin Covıd-19 Hastalarında Terapötik Plazma Değişimi: 80 Hastada Tek Merkez Deneyimi	*Funda Pepedil Tanrıkulu*	Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana
Humoral İmmün Yanıtta Etkili Monoklonal Antikor Tedavileri ve Sars-Cov-2 İlişkisi	*Merve Aydoğan*	Ankara Üniversitesi, Ankara

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU
2 KASIM 2022, SALI
19:00-20:00

SELİM HEMATOLOJİ OTURUMU
Oturum Başkanları: Aynur Uğur Bilgin (Koru Hastanesi, Ankara), Hayriye Mine Miskioğlu (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)
EKRAN - 1

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Refrakter Herediter Hemorajik Telenjiektazi Olgularının Tedavisinde Bevacızumab Kullanımı	*İlker İhtiyaroğlu*	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Gebelik Kaybı Ve İn Vitro Fertilizasyon (Ivf) Başarısızlığı Nedeniyle Trombofili Araştırması Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi	*İbrahim Kuran*	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Lizozomal Depo Hastalıklarında Hematolojik Bulgular	*Nilgün Eroğlu*	Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar
Çocukluk Çağında Yüksek Ve Düşük Vitamin B12 Seviyelerinin Değerlendirilmesi	*Tiraje Tülin Celkan*	İstinye Üniversitesi, İstanbul
Kronik/Refrakter İmmün Trombositopenik Hastalarda Dapson Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi	*İbrahim Ethem Pınar*	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
Edinsel Hemofilide Hekim Farkındalığı: Anket Çalışması	*Ahmet Muzaffer Demir*	Trakya Üniversitesi, Edirne

AKUT LÖSEMİLER OTURUMU
Oturum Başkanları: Nazan Sarper (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli), Muzaffer Keklik (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
EKRAN - 2

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Büyük Granüllü Lenfosit Artışı Olan Olguların Tanısında İmmünfenotiplemenin Rolü: Tek Merkez Deneyimi	*Tarık Onur Tiryaki*	İstanbul Üniversitesi, İstanbul
Akut Myeloid Lösemide Endotel Aktivasyonu ve Stres İndeksinin (Easıx) Mortalite İle İlişkisi	*Ufuk Demirci*	Trakya Üniversitesi, Edirne
İleri Yaş Akut Myeloid Lösemi Hastalarında El Kavrama Gücü Tedavi Komplikasyonu ve Sağkalım İle İlişkilidir	*Ufuk Demirci*	Trakya Üniversitesi, Edirne
Akut Miyeloid Lösemi Hastalığında Gözlenen Klinik Heterojenitede Alternatif Kırpılma İzoformlarının Rolünün Belirlenmesi	*Eylül Aydın*	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul
B-All Tanılı Yaşlı Yetişkinlerde Prognozda Etkili Olan Faktörler ve Tedavi Rejimlerinin Sağkalım Üzerine Etkisinin İncelenmesi	*Güldane Cengiz Seval*	Ankara Üniversitesi, Ankara

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU
Oturum Başkanları: Ramazan Esen (Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van), Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)
EKRAN - 3

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Tek Merkezden Geniş Bir Hasta Kohortunda Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma için Uluslararası Prognostik İndekslerin Validasyonu	*İbrahim Ethem Pınar*	Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa
Marjinal Zon Lenfomalı Hastaların Klinik ve Laboratuar Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi	*Fatih Yaman*	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Kronik Lenfosit Lösemide NK Hücre Repertuvarı	*Tayfur Toptaş*	Marmara Üniversitesi, İstanbul
Kronik Lenfositik Lösemi'de Pozitron Emisyon Tomografisi Bulgularının Klinik Kararlara Etkisi	*Ayşe Salihoğlu*	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Marjinal Zon Lenfoma Hastalarının Klinik ve Demografik Verilerinin Retrospektif Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi	*Boran Yavuz*	Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
KLL Dışı İbrutinib Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi	*Fatih Yaman*	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Hematoloji Hekimlerinin Lenfoma Tedavisinde Merkezi Sinir Sistemi Korumasına Bakışı	*Ufuk Demirci*	Trakya Üniversitesi, Edirne

TARTIŞILACAK POSTER PROGRAMI

TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU
2 KASIM 2022, SALI
19:00-20:00

TRANSPLANT OTURUMU
Oturum Başkanları: Atila Tanyeli (Memorial Hastanesi, İstanbul), Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)
EKRAN - 4

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Otolog Kök Hücre Naklinde Plerixafor: Engraftman Kinetiğinde Fark Var Mı?	*İstemi Serin*	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
İkinci Kez Yapılan Hematopoetik Kök Hücre Nakil Sonuçlarımız: Akdeniz Üniversitesi Çocuk Kıt Ünitesi	*Funda Tayfun Küpesiz*	Akdeniz Üniversitesi, Antalya
Çocukluk Çağında Allogeneik Nakilde Atg Kullanımı: Tek Merkez Deneyimi	*Suar Çakı Kılıç*	SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Kemik İliği Nakli Olmuş Hemoglobinopatili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi	*Gönül Oktay*	Hatay Eğitim Araştırma Hastanesi,Hatay
Otolog Nakilli Lenfoma Hastalarında Beslenme Parametreleri Arasında Beden Kitle İndeksi Nakil Sonuçlarını Etkileyen Tek Faktördür	*Orhan Kemal Yücel*	Akdeniz Üniversitesi, Antalya
Otolog Kök Hücre Nakli Alıcılarında Ürün Mononükleer Ve Çekirdekli Hücre İçeriğinin İlerlemesiz Sağkalım Üzerine Öngörücü Etkisi	*Mine Karaca*	Gazi Üniversitesi, Ankara
Donör Lenfosit İnfüzyonu: Tek Merkez Deneyimi	*Mine Karadeniz*	Hacettepe Üniversitesi, Ankara

MULTIPL MYELOM/ENFEKSİYON OTURUMU
Oturum Başkanları: Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ozan Salim (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)
EKRAN - 5

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Multipl Myelom Hastalarında Daratumumabın Etkinliği: Güncel Cerrahpaşa Deneyimi	*Süleyman Sami Güzel*	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Multipl Miyelom Dışı Plazma Hücre Hastalıklarında Kök Hücre Desteği İle Yüksek Doz Kemoterapi Deneyimi	*Tarık Onur Tiryaki*	İstanbul Üniversitesi, İstanbul
Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati İle Takip Edilen Kırk Üç Hastanın Geriye Dönük Olarak İncelenmesi	*Ali Ahadzade*	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul
Beta Talasemi Majorlü Hastalarda Uyku Kalitesi	*Funda Erkasar*	Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mersin
Hematolojik Kanserli Hastalarda Covid-19 Aşılarının Etkinliği: Tek Merkez Deneyimi	*Güldane Cengiz Seval*	Ankara Üniversitesi, Ankara

KMPN/TRANSFÜZYON OTURUMU
Oturum Başkanları: Bülent Eser (Medicalpark Hastanesi, Antalya), Suar Çakı Kılıç (Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul)
EKRAN - 6

Başlık	Konuşmacı	Kurum
Rhesus E Antijeni Analizinde Çift Populasyon Tespit Edilen Vakaların Analizi- Tek Merkez Vaka Serisi	*Cemaleddin Öztürk*	Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş
Orak Hücreli Hastalarımızında Gelişen Alloimmünizasyon Sıklığı Ve Kritik Olguların Yönetimleri	*Osman Şahin*	Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana
İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom Tanılı Hastalarımızın Tedavi Yanıtları(Steroid,İfn, İmatinib,Omalizumab,Mepolizumab)	*Murat Yıldırım*	Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara
Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklarda Tanı Anı Non-Trombotik Portal Venöz Basınç Artışı	*İstemi Serin*	Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarının Tedavisiz Remisyon Konusundaki Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi	*Cemre Gönenç Arslan*	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir
Tirozin Kinaz İnhibitör Tedavisi Kesilen Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların Takibi: Tek Merkez Deneyimi, Vaka Serisi	*Kemal Fidan*	Erciyes Üniversitesi, Kayseri

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 112
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 113
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 114
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 115
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 116
Erişkin Akut Lösemiler 116

SÖZEL BİLDİRİLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 119
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 119
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 120
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 120
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 121
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 122
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 123
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 124
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 125
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 126
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 128
Pediatrik Akut Lösemiler 130
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 130
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 132
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 132
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 133
Pediatrik Akut Lösemiler 134
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 135
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 135
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 136
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 136
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 137
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 137
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 139
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 141
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 141
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 142
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 142
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 143
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 145
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 146
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 147
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 148
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 148
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 149
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 150

SÖZEL BİLDİRİLER

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 151
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 151
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 152
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 153
Pediatrik Akut Lösemiler 155
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 156
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 157
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 157
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 158
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 159
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 160
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 162
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 164
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 165
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 165
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 167
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 167
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 168
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 170
Pediatrik Akut Lösemiler 171
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 172
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 176
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 177
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 177
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 178
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 179

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 181
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 183
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 183
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 184
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 186
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 187
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 188
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 190
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 191
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 191
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 192
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 195
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 195
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 196
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 197

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 198
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 199
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 200
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 201
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 202
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 203
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 204
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 204
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 205
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 206
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 207
Erişkin Akut Lösemiler ... 208
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ... 209
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 210
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 210
Erişkin Akut Lösemiler ... 212

POSTER BİLDİRİLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 216
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 216
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 217
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 218
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 219
Erişkin Akut Lösemiler ... 220
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 222
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 223
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 224
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 225
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 226
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 227
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 229
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 230
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 230
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 232
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 232
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 234
Erişkin Akut Lösemiler ... 235
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 235
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 236
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 237
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 238
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 238
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 240
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 240
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 241
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 242
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 242
Erişkin Akut Lösemiler ... 244
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 245

POSTER BİLDİRİLER

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 246
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 246
Erişkin Akut Lösemiler ... 247
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 249
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 249
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 251
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 252
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 253
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 253
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 255
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 256
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 256
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 257
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 258
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 258
Pediatrik Akut Lösemiler ... 259
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 259
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 260
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 260
Erişkin Akut Lösemiler ... 261
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ... 263
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 263
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 264
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 265
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 265
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 266
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 267
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 268
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 268
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ... 269
Pediatrik Akut Lösemiler ... 270
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 271
Erişkin Akut Lösemiler ... 272
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 273
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 274
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 275
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 275
Erişkin Akut Lösemiler ... 276
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ... 277
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 277
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 278
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 278
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 279
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 279
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 280
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 280
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ... 281
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 282
Erişkin Akut Lösemiler ... 282
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 283
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 283
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 284
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 284
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 285

POSTER BİLDİRİLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 286
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 288
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 288
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 289
Pediatrik Akut Lösemiler ... 290
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 290
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 291
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler ... 291
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 292
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 293
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 293
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 294
Erişkin Akut Lösemiler ... 295
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 295
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 295
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 296
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 297
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 297
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 298
Pediatrik Akut Lösemiler ... 298
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 300
Pediatrik Akut Lösemiler ... 300
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 301
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 301
Erişkin Akut Lösemiler ... 302
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 303
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 303
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 304
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 304
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 305
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 306
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 306
Erişkin Akut Lösemiler ... 307
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 307
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 308
Erişkin Akut Lösemiler ... 309
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 309
Pediatrik Akut Lösemiler ... 310
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 310
Pediatrik Akut Lösemiler ... 311
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 312
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 313
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 313
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 314
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 315
Erişkin Akut Lösemiler ... 315
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 316
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 317
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz ... 318
Erişkin Akut Lösemiler ... 318
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 319
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 320
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 321

POSTER BİLDİRİLER

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 321
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 322
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 322
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 323
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 323
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler ... 324
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 325
Erişkin Akut Lösemiler ... 325
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 326
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 327
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 327
Erişkin Akut Lösemiler ... 327
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 328
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 329
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 329
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 330
Erişkin Akut Lösemiler ... 331
Pediatrik Akut Lösemiler ... 331
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 332
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 332
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 334
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 334
Erişkin Akut Lösemiler ... 335
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 336
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 337
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 338
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 339
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 340
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme ... 341
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 341
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 342
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 343
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 343
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 344
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 345
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 345
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 346
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 347
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 348
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 349
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 351
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler ... 351
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 352
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 352
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 353
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 354
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 354
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 355
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 356
Pediatrik Akut Lösemiler ... 357
Erişkin Akut Lösemiler ... 358
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 358
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 358

POSTER BİLDİRİLER

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler 359
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 359
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 361
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 362
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 363
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 365
Erişkin Akut Lösemiler 366
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 367
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 368
Erişkin Akut Lösemiler 369
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 369
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 370
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 370
Pediatrik Akut Lösemiler 371
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 372
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 373
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 373
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 374
Pediatrik Akut Lösemiler 376
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 377
Erişkin Akut Lösemiler 377
Pediatrik Akut Lösemiler 379
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 379
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 380
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 380
Erişkin Akut Lösemiler 382
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 382
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 384
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 385
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 385
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 386
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 387
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler 388

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ LİSTESİ

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 **Referans Numarası: 365**

RELAPS/REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA GLOFİTAMAB TEDAVİSİ: TÜRKİYE VERİSİ

Elif Birtas Atesoglu[1], Zafer Gülbaş[2], Ant Uzay[3], Muhit Özcan[4], Fahir Özkalemkaş[5], Mehmet Sinan Dal[6], Hakan Kalyon[1], Olga Meltem Akay[1], Burak Deveci[7], Hüseyin Beköz[8], Ömür Gökmen Sevindik[8], Tayfur Toptaş[9], Fergün Yılmaz[9], Derya Koyun[4], Nihan Alkış[10], İnci Alacacıoğlu[11], Mehmet Sönmez[12], İrfan Yavaşoğlu Yavaşoğlu[13], Anıl Tombak[14], Özgür Mehtap[15], Fatih Kurnaz[16], Orhan Kemal Yücel[17], Volkan Karakuş[18], Mehmet Turgut[19], Derya Deniz Kürekçi[19], Mesut Ayer[20], Muzaffer Keklik[21], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Anadolu Sağlık Merkezi
[3]Acıbadem Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Ankara Onkoloji Hastanesi
[7]Antalya Medstar Haastanesi
[8]Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[10]Bursa Şehir Hastanesi
[11]9 Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[12]Karadenizteknik Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[14]Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[15]Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[16]Kocaeli Medicalpark Hastanesi
[17]Akdeniz Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[18]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi
[19]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[20]Çam Sakura Şehir Hastanesi
[21]Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

BS-02 **Referans Numarası: 43**

REKOMBİNANT FVIII İÇEREN TRANSGENİK MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN HEMOFİLİ A MODELİNDE İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Cansu Hemşinlioğlu[1,2], Elif Sibel Aslan[2], Cihan Taştan[1,3], Didem Çakırsoy[1,4], Raife Dilek Turan[1,5], Utku Seyis[1], Muhammer Elek[1], Gözde Karakuş[1], Ömür Selin Günaydın[1], Selen Abanuz[1,6], Derya Dilek Kançağı[1], Bulut Yurtsever[1], Koray Yalçın[1,7], Murat Kasap[8], Ercüment Ovalı[1]

[1]Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Merkezi, İstanbul, Türkiye;
[2]Moleküler Biyoloji ve Tıbbi Genetik Bölümü, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[3]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[4]Tıp Departmanı, Karolinska Enstitüsü, Stockholm, İsveç;
[5]Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[6]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[7]Medical Park Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye;
[8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-03 **Referans Numarası: 144**

TÜRKİYE'DE RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA LENALİDOMİD + DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN GÜVENLİLİK ÇALIŞMASI

Ayşe Tülin Fıratlı Tuğlular[1], Mustafa Pehlivan[2], Mehmet Sönmez[3], Sibel Kabukçu Hacıoğlu[4], Güray Saydam[5], Orhan Ayyıldız[6], Leylagül Kaynar[7], Fatih Demirkan[8], Gülsüm Özet[9], Emel Gürkan[10], İsmet Aydoğdu[11], Mehmet Turgut[12], Güven Yılmaz[13], Murat Yıldırım[14], Eren Gündüz[15], Hakan Özdoğu[16], Seçkin Çağırgan[17], Şeniz Öngören Aydın[18], Ozan Salim[19], Özcan Çeneli[20], Burak Deveci[21], Rıdvan Ali[22], Abdullah Hacıhanefioğlu[23], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[24], İrfan Kuku[25], Ahmet Muzaffer Demir[26], Eyüp Naci Tiftik[27], Zübeyde Nur Özkurt[28], Hüseyin Saffet Beköz[7], İbrahim Barışta[29], Burhan Turgut[30], Emre Osmanbaşoğlu[31], Murat Albayrak[32], Sema Karakuş[33], Meral Beksaç[34]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon
[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır
[7]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[8]Dokuz Eylul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[9]Tc Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[10]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[11]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa
[12]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun
[13]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul
[14]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[15]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir
[16]Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[17]İzmir Medical Park Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir
[18]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[19]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya
[20]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[21]Antalya Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya
[22]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[23]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[24]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[25]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya
[e26]trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne
[e27]mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[e28]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[e29]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[e30]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ
[e31]Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul
[e32]SBÜ Dışkapı Yıldırım Bayezit Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[e33]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[e34]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

BS-04 **Referans Numarası: 535**

HAPLOİDANTİK NAKİLLERDE MFI EŞİK DEĞERİNİN DESENSİTİZASYON VE TRANSPLANT SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ:THD DART PROJESİ

Berrin Balık Aydın[1], Hüseyin Saffet Beköz[2], Fatma Oğuz [8], Fatma Deniz Sargın[2], Tarık Onur Tiryaki[3], İpek Yönal Hindilerden[3], Mutlu Kasar[4], Burcu Akıncı[5], Gülyüz Öztürk[5], Zeynep Arzu Yeğin[6], Emre Tekgündüz[7], Hasan Fatih Çakmaklı[9], Leylagül Kaynar[2], Elif Ünal İnce[9], Can Boğa[4]

[1]SBÜ. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi
[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Erişkin Kök Hücre Nakil Ünitesi
[8]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[9]Ankara Üniversitesi, Pediatrik Hemato-onkoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

BS-05 **Referans Numarası: 236**

JAK2 VE JAK2V617F MRNA HEDEFLİ ALTIN NANOPARTİKÜL UYGULAMASININ JAK/STAT YOLAĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Berkay Tokcan[1,2], Selçuk Sözer Tokdemir[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

■ Erişkin Akut Lösemiler

BS-06 **Referans Numarası: 617**

AML'DE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU TEDAVİLER ALT GRUP ANALİZİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ AML ÇALIŞMA GRUBU, VERİ TABANININ RETROPSEKTİF ANALİZİ

Selin Merih Urlu[1], Elçin Erdoğan[2], Merve Gökçen Polat[4], Ümit Yavuz Malkan[5], Umut Iltar[6], Emel Merve Yenihayat[4], Ceyda Aslan[7], Serhat Çelik[8], Hale Bülbül[10], İbrahim Ethem Pınar[9], İdris İnce[11], Özgür Mehtap[4], Fahir Özkalemkaş[9], İnci Alacacıoğlu[2], Hakan Göker[5], Volkan Karakuş[3]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[4]Kocaeli Üniversitesi Hastanesi
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[8]Erciyes Tıp Fakültesi
[9]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[11]Gaziantep Dr.ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-01 **Referans Numarası: 430**

RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ISATUXİMAB TEDAVİSİYLE GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ: IONA-MM ÇALIŞMASI İLK ARA ANALİZİ

Meral Beksaç[1], Elisabet E. Manasanch[2], Michele Cavo[3], Wolfgang Knauf[4], Nobuhiro Tsukada[5], Christina Tekle[6], Zhenming Zhao[6], Thomas Martin[7]

[1]Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Department Of Lymphoma/myeloma, The University Of Texas Md Anderson Cancer Center, Houston, Tx, ABD
[3]Irccs Azienda Ospedaliero-universitaria Di Bologna, Istituto Di Ematologia, Bologna, İtalya
[4]Centrum Für Hämatologie & Onkologie Bethanien, Frankfurt Am Main, Almanya
[5]Division Of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japonya
[6]Sanofi, Cambridge, Ma, ABD
[7]Department Of Hematology, University Of California At San Francisco, San Francisco, Ca, ABD

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-02 **Referans Numarası: 275**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMÜNGLOBULİN AĞIR ZİNCİR MUTASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Berk Örüncü[1], Güldane Cengiz Seval[2], Seher Yüksel[3], Şinasi Aygün[3], Muhit Özcan[2], Işınsu Kuzu[3], Önder Arslan[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-03 **Referans Numarası: 637**

ERİTROSİT MEMBRAN BOZUKLUKLARININ FTIR SPEKTROSKOPİSİ İLE ARAŞTIRILMASI: ERİTROSİT, LÖKOSİT VE PLAZMA ÖRNEKLERİYLE ÖN ÇALIŞMALAR

F. Duygu Özel Demiralp[1], Seçil Karahisar Turan[2], Naşit İğci[3], Beycan Ayhan[4], Selen Peker[5], Nejat Akar[6]

[1]Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[2]Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
[3]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-edebiyat Fakültesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir
[4]Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara
[5]Tıbbi Biyoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara
[6]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-04 **Referans Numarası: 169**

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK VE KİMERİZM İZLEMİNİN NÜKSÜ ÖNGÖRMEDE ETKİNLİKLERİ

Sinem Başak Tan Öksüz[1], Güldane Cengiz Seval[2], Klara Dalva[2], Serdar Sezer[3], Selami Koçak Toprak[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-05 **Referans Numarası: 577**

YENİ NESİL DİZİLİM ANALİZİNE GÖRE BELİRLENEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN NÜKS VE DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ETKİNLİĞİ

Güldane Cengiz Seval[1], Işınsu Kuzu[2], Seher Yüksel[2], Hülya Yılmaz[1], Gül Yüksel[1], Gülşah Kaygusuz[2], Klara Dalva[1], Muhit Özcan[1], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-06 **Referans Numarası: 86**

TÜRK LİYOFİLİZE PLAZMASI ÜRETİM METODU STANDARDİZASYON ÇALIŞMALARIMIZIN SONUÇLARI: SERİ ÜRETİM HEDEFİ ÖNCESİ SON DÖNEMEÇ

Özgür Esim[1], Soner Yılmaz[2], İbrahim Eker[3], Rıza Aytaç Çetinkaya[4], Aytekin Ünlü[5]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bölge Kan Merkezi
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Harp Cerrahi Bilim Dalı

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-07 **Referans Numarası: 74**

OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TOPLANMASINDA SPECTRA OPTİA İLE AMİCUS CİHAZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Muzaffer Keklik[1], Serpil Baysal[2], Nizamettin Bektaş[2]

[1]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi, Aferez Ünitesi, Kayseri

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-08 **Referans Numarası: 414**

MYH9 GENİNDE NOVEL MUTASYONUN GÖRÜLDÜĞÜ KALITSAL TROMBOSİTOPENİ İLE PREZENTE OLAN AİLE BİREYLERİ

Rafiye Çiftçiler[1], Özgür Balasar[2], Hilal Akbaş[3]

[1]Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji
[2]Konya Şehir Hastanesi, Tıbbı Genetik
[3]Konya Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-09 **Referans Numarası: 422**

MULTİPL MİYELOM VE OBEZİTE: LEPTİN GEN POLİMORFİZMLERİ NE KADAR ETKİLİ?

İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Burçak Demir[1], Yasemin Oyacı[2], Sacide Pehlivan[2], Mustafa Pehlivan[3], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
[3]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-10 **Referans Numarası: 164**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FARKLI BCR::ABL1 TRANSKRİPTLERİNİN KLİNİK YANSIMALARI

Merve Ordu[1, 2], Yücel Erbilgin[1], Umut Yılmaz [3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Didem Altındirek[1, 2], Sibel Uğur İşeri[1], Özden Hatırnaz Ng[4], Uğur Özbek[4], Teoman Soysal[3], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yetişkin Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-11 **Referans Numarası: 399**

CALR VE JAK2V617F MUTASYON DURUMUNUN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYRİ VE HASTALIK SONUÇLARINA ETKİSİ

Zehra Narlı Özdemir[1], Yıldız İpek[2], Rafiye Çiftçiler[3], Püsem Patır[4], Vildan Gürsoy[5], Esra Yıldızhan[6], Serkan Güven[7], Deniz Özmen[8], Mehmet Baysal[9], Tarık Ercan[10], Tayfun Elibol[11], Sinan Mersin[12], Emine Eylem Genç[13], Eren Arslan Davulcu[14], Volkan Karakuş[4], Gürsel Güneş[15], Reyhan Küçükkaya[16], Ahmet Emre Eşkazan[8]

[1]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[5]Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[10]T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[13]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[14]T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[15]Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[16]İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-12 **Referans Numarası: 425**

TÜRKİYE'DE DAHA ÖNCE EN AZ 2 TEDAVİ UYGULANMIŞ RRMM HASTALARINDA GERÇEK YAŞAM KOŞULLARINDAKİ TEDAVİ PATERNLERİ

Ömür Gökmen Sevindik[1], Peggy L. Lin[2], Prakash Navaratnam[3], Christina Tekle[2], Özgür Pektaş[4], Juan Alandete[2], Ece Demirkır[4], Howard S. Friedman[3]

[1]Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]Sanofi, Cambridge, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri
[3]Datamed Solutions Llc, New York, Amerika Birleşik Devletleri
[4]Sanofi, İstanbul, Türkiye

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-13 **Referans Numarası: 235**

MULTİPLE MYELOM'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ BAŞARISI ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER VE YANIT DEĞERLENDİRMEDE PET BT'NİN YERİ

Başak Bostankolu Değirmenci[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Ali Dede[2], Gonca Gül Gündem[2], Ümit Özgür Akdemir[3], Zübeyde Nur Özkurt[1], Lütfiye Özlem Atay[3], Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Hematoloji Bölümü
[2]Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-14 **Referans Numarası: 487**

PEDİATRİK ALL HASTALARINDA RİSK GRUBU BELİRLEMEDE MİNİMAL KALINTI HASTALIK TAKİBİNİN ÖNEMİ: EGE ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Nihal Karadaş[1], Şebnem Önen Göktepe[1], Dilek Ece[1], Burcu Akıncı[1], Zuhal Önder Siviş[1], Akkız Şahin Yaşar[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Yeşim Aydınok[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-16 **Referans Numarası: 393**

NÜKS VE DİRENÇLİ HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Derya Koyun[1], Uğur Şahin[3], Güldane Cengiz Seval[1], Deniz Gören Şahin[2], Ayla Gökmen[3], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Osman İlhan[1], Mutlu Arat[2], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi
[3]Medicana Internatinal Ankara Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi

SÖZEL BİLDİRİLER

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-17 **Referans Numarası: 180**

JACIE AKREDİTASYONU SONRASI ERCİYES ÜNİVERSİTESİ AFEREZ MERKEZİ 2010-2021 VERİLERİ

Serpil Baysal[1], Gülşah Akyol[2], Neslihan Mandacı Şanlı[2], Nizamettin Bektaş[1], Ümit Korkmaz[1], Hüseyin Özmen[1], Osman Oğuz Gazioğlu[1], Muzaffer Keklik[2]

[1]Erciyes Üniversitesi, Aferez Merkezi, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-19 **Referans Numarası: 282**

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLİ HASTALARDA GENETİK ANALİZ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uğur Erkin Zeytinoğlu[1], Fatma Gümrük[2], Tekin Aksu[2], Bülent Barış Kuşkonmaz[2], Selin Aytaç Eyüpoğlu[2], Fahriye Duygu Uçkan Çetinkaya[2], Şule Ünal Cangül[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-20 **Referans Numarası: 440**

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ VERİCİLERİNDE PERİFERİK KÖK HÜCRE AFEREZİNİN KOAGÜLASYONA ETKİSİNİN ROTEM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Neslihan Çilek[1, 4], Elif Uğurel[1, 3], Özgür Can Eren[2], Hakan Kalyon[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Ümit Barbaros Üre[2], Özlem Yalçın[1, 3], Olga Meltem Akay[2]

[1]Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (kuttam), Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[3]Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-22 **Referans Numarası: 583**

PEDİATRİK FEBRİL NÖTROPENİ EPİZODLARINDA TEKRARLANAN KAN VE PORT KATETER KÜLTÜRLERİNİN ÖNEMİ

Volkan Köse[1], Rabia Deniz Kılçık[3], Ayça Koca Yozgat[1], Elif Akkaya[3], Ekin Kartal Özer[3], Murat Sırakaya[3], Esin Yıldırım[3], Bedia Dinç[4], Hüsniye Neşe Yaralı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji
[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-23 **Referans Numarası: 138**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA FOLİKÜLER SİTOTOKSİK T (TFC) HÜCRE ALT GRUPLARININ VE FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ

[1]Fatih Akboğa, [2]Fehmi Hindilerden, [2,3]İpek Yönal Hindilerden, [2]Emine Gültürk, [1]Günnur Deniz, [1]Metin Yusuf Gelmez

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-24 **Referans Numarası: 575**

RELAPS/REFRAKTER MİKOZİS FUNGOİDES VE SEZARY SENDROMU VAKALARINDA BRENTİKSUMAB VEDOTİNİN ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Güldane Cengiz Seval[1], Hatice Şanlı[2], Sinem Civriz Bozdağ[1], Bengü Nisa Akay[2], İncilay Yıldızhan[2], Muhit Özcan[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-25 **Referans Numarası: 409**

GENETİK HLH HASTALIĞI NEDENİYLE KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA FARKLI GENETİK MUTASYONLARIN TRANSPLANTASYON SÜRECİNE ETKİSİ

Gülyüz Öztürk[1], Akif Yeşilipek [2], Arzu Akçay[1], Vedat Uygun[3], Gülcihan Özek[4], Gülsün Karasu[2], Ebru Yılmaz[5], Fatma Demir Yenigürbüz[1], Seda Öztürkmen[3], Serap Aksoylar[4], İkbal Ok Bozkaya[6], Koray Yalçın[2], Gizem Zengin Ersoy[7], Ekrem Ünal [5], Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[3], Barbaros Şahin Karagün[8], Savaş Kansoy[4], Namık Özbek [6], Elif İnce [9], Ahmet Demir[10], Müge Gündoğdu[11], Barış Malbora[12], Musa Karakükçü[5], Murat Elli [13], Arzu Akyay[14], Adalet Meral [15], Sinan Akbayram [16], Nazan Sarper[17], Buket Erer Del Castello[18], Volkan Hazar[19], Bülent Antmen[8]

[1]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Medical Park Göztepe Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[3]Medical Park Antalya Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Antalya
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kayseri
[6]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Ankara
[7]Altınbaş Üniversitesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[8]Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Adana
[9]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[10]Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Ankara
[11]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[12]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[13]Medipol Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[14]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Malatya
[15]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Bursa
[16]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep
[17]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[18]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[19]Medstar Antalya Hospital, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Antalya

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-26 **Referans Numarası: 546**

IGG4-İLİŞKİLİ LENFADENOPATİ: 14 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ

Ceren Utku[1], Derya Demir[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Güray Saydam[2], Mine Hekimgil[1], Nazan Özsan[1]

[1]Ege Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-27 **Referans Numarası: 32**

ÇOCUK ACİL SERVİSİ, ÇOCUK SERVİSİ VE CERRAHİ SERVİSLERDEKİ PEDİATRİK TRANSFÜZYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tunç Aydın[1], Özlem Tüfekçi[1], Şebnem Yılmaz[1], Hale Ören[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-28 **Referans Numarası: 62**

COVİD19 PANDEMİSİ: HEMATOPOETİK HÜCRE ALICILARI, OLMAYANLARA GÖRE DAHA ÇOK MU ETKİLENDİ?

Deniz Gören[1, 3], Vural Kıraç[2], Nurcan Özçelik[3], Rashid Mumuziev[3], Emine Tülay Özçelik[1, 3], Esin Çevik[4], Aylin Ordu[5], Canan Akman[6], Mutlu Arat[3]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul
[4]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[5]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[6]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-29 **Referans Numarası: 364**

PEDİATRİK NON-MALİGN HASTALIKLARDA HAPLOİDENTİK NAKİL VE POST-CY UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Koray Yalçın[1], Seda Öztürkmen[2], Suna Çelen[1], Vedat Uygun[2], Suleimen Zhumatayev[1,3], Betül Bozkurt[1], Botakuz Byeisyen[1], Volkan Hazar[1], Gülsün Karasu[1,2], Akif Yeşilipek[1,2]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[2]Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya
[3]Nazarbayev Üniversitesi, Kazakistan

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-30 **Referans Numarası: 307**

ÜÇÜNCÜ BASAMAK ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA PLAZMAFEREZ DENEYİMİ: SEKİZ YILIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Pınar Yazıcı[1], Gülizar Koç[1], Kübra Cebeci[1], Nihal Karadaş[2], Şebnem Göktepe[2], Deniz Yılmaz Karapınar[2], Bülent Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-31 **Referans Numarası: 405**

FANCONİ ANEMİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARININ TÜKÜRÜK MİR-34A VE SERUM SURVİVİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Zişan Asal Kılıç[1], Selçuk Daşdemir[1], Bora Başaran[2], Haydar Murat Yener[3], Mehmet Güven Günver[4], Çetin Timur[5], Nevin Yalman[5]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
[3]İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı,
[5]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Anabilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-32 **Referans Numarası: 556**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SF3B1 GEN MUTASYONEL DURUMU VE DİNAMİK PROGNOSTİK MODELLEMENİN ÖNEMİ

Sevgi Işık[1], Gülçin Günden[1], Nur Oğuz Davutoğlu[2], Olga Meltem Akay[3], Vahap Aslan[4], Filiz Yavaşoğlu[2], Eren Gündüz[2], Oğuz Çilingir[1], Sevilhan Artan[1], Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Özel Ümit Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-33 **Referans Numarası: 609**

KRONİK EVRE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÜZERİNE ETKİSİ

Özge Sönmez[1], İlker İhtiyaroğlu[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Halil Mete Çakır[3], Zeynep Atlı[4], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Nurhan Seyahi[5], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi
[4]Sinop Üniversitesi, Muhasebe ve Vergi Bölümü
[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-34 **Referans Numarası: 621**

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE KRONİK MİYELOMONOSİTER LÖSEMİDE OTOİMMÜN OLAYLARIN TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Selin Cebeci[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-35 **Referans Numarası: 107**

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ OLGULARININ TANI SIRASINDAKİ T-LENFOSİT ALT GRUPLARININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Deniz Seyithanoğlu[1], Esra Nazlıgül[2], Simge Erdem[2], Mustafa Murat Özbalak[2], Metban Mastanzade[2], Özden Özlük[2], Tarık Onur Tiryaki[2], Sevgi Beşışık[2], Meliha Nalçacı[2], Mustafa Nuri Yenerel[2]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-37 **Referans Numarası: 155**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TEDAVİ YANITININ TRANSKRİPTOMİK KARAKTERİZASYONU

İlayda Şahin[1], Eylül Aydın[2], Özkan Özdemir[2], Ant Uzay[3], Özden Hatırnaz Ng[4,5], Uğur Özbek[5,6]

[1]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul,
[2]Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul,
[3]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[4]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul
[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul,
[6]Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-38 **Referans Numarası: 599**

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA BRENTUKSİMAB VEDOTİN VE KONVANSİYONEL KEMOTERAPİNİN PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNA ETKİSİ

Gül Yavuz Ermiş[1], Hülya Yilmaz[1], Bülent Karakaya[1], Merve Aydoğan[1], Mehmet Hakan Akbulut[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ [1], Selami Koçak Toprak [1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-39 **Referans Numarası: 427**

T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ'DE PHF6 S199 ÜZERİNDEN NOTCH1'İ REGÜLE EDER

Gökçe Erdoğan[1], Osman Nidai Özeş[2], Osman Alphan Küpesiz[3], Şükran Burçak Yoldaş[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya
[2]Altay Biopharma Llc. San Bruno, Ca, 94066. ABD
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-40 **Referans Numarası: 100**

POLİSİTEMİA VERA'DA HUZURSUZ BACAK SENDROMU: TEK SUÇLU DEMİR EKSİKLİĞİ Mİ?

Duygu Seyhan Erdoğan[1], Gülçin Benbir Şenel[2], Ayşegül Gündüz[2], Beria Peren Uçar[3], Tuğrul Elverdi[4], Ayşe Salihoğlu[4], Muhlis Cem Ar[4], Şeniz Öngören[4], Zafer Başlar[4], Ahmet Emre Eşkazan[4]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-41 **Referans Numarası: 481**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISINDA FCRL GEN AİLESİ EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ender Coşkunpınar[1], Kübra Gündüz[1], Simge Erdem[2], Mustafa Nuri Yenerel[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-43 **Referans Numarası: 588**

45 YAŞ ALTI, 45-54 YAŞ VE 55-64 YAŞ MULTİPLE MİYELOMLARIN ÖZELLİKLERİNİN VE SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Pelin Aytan[1], Mahmut Yeral[1], Ayfer Gedük[1], Ali İhsan Gemici[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Senem Maral[1], Ahmet Kürşat Güneş[1], Atakan Tekinalp[1], Utku Altar[1], Demet Çekdemir[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Can Boğa[1], Güner Hayri Özsan[1]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dışkapı Yıdırım Beyazı

[2]Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-44 **Referans Numarası: 278**

PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA TROMBO-İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER İLE HÜCRESEL İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Radhika Kulkarni[1], Mark Jaradeh[2], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa

[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-45 **Referans Numarası: 600**

FOLİKÜLER LENFOMADA F18 FDG PET/BT: METABOLİK PARAMETRELERİN PROGNOSTİK ROLÜ VAR MI?

Hülya Seymen[1], Zelal Şahin Tırnova[1], Ebru Pekgüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Olga Meltem Akay[1], Arzu Baygül[1], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi

[2]Amerikan Hastanesi

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-46 **Referans Numarası: 542**

FEBRİL NÖTROPENİDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONUÇLARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Serife Şebnem Önen Göktepe[1], İlke Baş[1], Nihal Karadaş[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-47 **Referans Numarası: 268**

EDİNSEL APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAĞI OLARAK KEMİK İLİĞİ VE PERİFERİK KANIN KARŞILAŞTIRILMASI

Serhat Çelik[1,2], Muzaffer Keklik[2], Ali Ünal[2], Leylagül Kaynar[2,3]

[1]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

[3]Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-48 **Referans Numarası: 472**

RELAPS/REFRAKTER LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bülent Karakaya[1], Hülya Yılmaz[1], Gül Yavuz Ermiş[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Pervin Topçuoğlu[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-49 **Referans Numarası: 519**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KIDNEY INJURY MOLECULE-1(KIM-1)'İN BÖBREK HASARINI TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ

Kamil Uğur Şanal[1], Hüseyin Tokgöz[2], Abdullah Yazar[1], İbrahim Kılınç[3], Ayşe Şimşek[2], Ümran Çalışkan[4]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakultesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakultesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilimdalı

[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakultesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı

[4]Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-50 **Referans Numarası: 317**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KÜF ETKİN ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN MANTAR İNFEKSİYONLARINA ETKİSİ

Deniz Yılmaz Karapınar[1], Nihal Karadaş[1], Gülşah Ortan[1], Şebnem Göktepe[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Dilek Ece[1], Zümrüt Şahbudak Bal[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Yeşim Aydınok[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 **Referans Numarası: 339**

RİBOZOMODİNAMİĞİN SIFIRNCI YASASI: İN VİTRO TRANSLASYON İLE PROTEİN SENTEZİNİN GERÇEK ZAMANLI ANALİZİ

Hasan Basri Kılıç[1], Yusuf Çetin Kocaefe[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-52 **Referans Numarası: 455**

SOLİD TÜMÖR, LÖSEMİ, LENFOMA VE TRANSPLANT HASTALARINDA KAN TRANSFÜZYONLARINA İKİNCİL DEMİR BİRİKİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Işıl Seren Arısüt[1], Faruk Güçlü Pınarlı[2], Zühre Kaya[2], Büşra Topuz Türkcan[2], Serap Kirkiz Kayalı[2], Ülker Koçak[2], Özge Vural[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-53 **Referans Numarası: 640**

TRANSFÜZYON BAĞIMLI BETA TALASEMİ HASTALARINDA KOKU İLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ VE ANKSİYETE/DEPRESYON DURUMLARININ İNCELENMESİ

Yasin Yılmaz[1], Şifa Şahin[1], Serap Karaman[1], Gülşah Tanyıldız[1], Deniz Tuğcu[1], Ayşegül Ünüvar[1], Zeynep Karakaş[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-54 **Referans Numarası: 429**

MULTİPL MİYELOM OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE MEL140 VE MEL200 HAZIRLIK PROTOKOLLERİNİN GERİYE DÖNÜK KARŞILAŞTIRMASI

Umut Yılmaz[1], Şükran Erdem Nurcan[2], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuba Özkan Tekin[1], Deniz Özmen[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Teoman Soysal[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-55 **Referans Numarası: 607**

FOLLİKÜLER LENFOMA İLK BASAMAK TEDAVİSİNDE LENALİDOMİD+RİTUKSİMAB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Vural Kaya[1], Emine Ayça Nalbantoğlu[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Hakan Kalyon[2], Taner Tan[2], Şirin Zelal Şahin Tırnova[1], Emre Osmanbaşoğlu[2], Ümit Barbaros Üre[2], Olga Meltem Akay[2], Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-56 **Referans Numarası: 137**

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERİN KLİNİK, DEMOGRAFİK, MOLEKÜLER VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Boran Yavuz[2], Güner Hayri Özsan[2], Fatih Demirkan[2], İnci Alacacıoğlu[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-57 **Referans Numarası: 222**

BETA TALASEMİ DE HB F DÜZENLEYİCİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ

Duran Canatan[1], Abdullah Çim[1], Emel Altunsoy[1], Gözde Güvercin Aydemir[1]
[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi – Antalya

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-58 **Referans Numarası: 396**

KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİYLE GENETİK TANININ ARAŞTIRILMASI

Esra Işık[1], Tahir Atik[1], Zeynep Karakaş[2], Nazan Sarper[3], Nihal Karadaş[1], Deniz Tuğcu[2], Mustafa Bilici[2], Yeşim Aydınok[1], Ferda Özkınay[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-59 **Referans Numarası: 454**

YENİ NESİL DİZİLEME ANALİZİ İLE KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİ TANISI

Zeliha Güzelküçük [1], Turan Bayhan[1], Ahmet Cevdet Ceylan[2], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Namık Yaşar Özbek[1], Neşe Yaralı[1]
[1]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü
[2]Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-60 **Referans Numarası: 204**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNİN HEMATOGONLARDAN AYIRT EDİLMESİ İÇİN VGG19 İLE MAKİNE ÖĞRENME MODELİ GELİŞTİRİLMESİ

Davut Albayrak[1], Mehmet Kağan Albayrak[2], Canan Albayrak[3]
[1]Medicalpark Samsun Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Vakfı Koleji, Samsun
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Samsun

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-61 **Referans Numarası: 93**

PEDİATRİK BURKİTT LENFOMALARDA MİRNA-SEQ İLE BELİRLENEN MİRNA SEVİYELERİNİN NON-İNVAZİF TANI BİYOBELİRTEÇ POTANSİYELLERİ

Esra Esmeray Sönmez[1], Xiaozhou Hu[1], Hongling Yuan[2], Ayla Anar[3], Tevfik Hatipoğlu[1], Zuhal Önder Siviş[4], Bengü Demirağ[5], Eda Ataseven[6], Dilek İnce[7], Zekiye Altun[2], Safiye Aktaş[2], Nazan Özsan[8], Taner Kemal Erdağ[9], Yavuz Selim Ayhan[10], Begümhan Demir Gündoğan[11], Nazan Çetingül[12], Erdener Özer[13], Tezer Kutluk[14], Nur Olgun[15], Can Küçük[1, 16]
[1]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi; İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir
[2]Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[3]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir
[4]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir
[5]SBÜ. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
[6]Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir
[7]Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[8]Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir
[9]Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[10]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin
[11]Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin
[12]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir
[13]Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[14]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
[15]Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[16]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-62 **Referans Numarası: 356**

LENFOPLAZMASİTİK LENFOMADA YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİYLE MUTASYON İNCELEMESİNİN TANI VE TEDAVİ PLANINDA YERİ

Derya Koyun[1], Hale Kıvrak[2], Güldane Cengiz Seval[1], Seher Yüksel[2], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Işınsu Kuzu[2], Meral Beksaç[1], Osman İlhan[1], Muhit Özcan[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-63 **Referans Numarası: 342**

ÇOCUKLUK ÇAĞI BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA MOLEKÜLER BELİRTEÇLER VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Fulya Küçükcankurt[1, 2], Yücel Erbilgin[1], Tuğçe Sudutan[1], Zeynep Karakaş[3], Serap Karaman[3], Gül Nihal Özdemir[4, 5], Çetin Timur[6, 7], Tiraje Celkan[8, 9], Müge Sayitoğlu[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[4]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Bölümü
[5]İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı
[6]İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü
[7]Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
[9]İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-64 **Referans Numarası: 246**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FLT3 VE NPM1 MUTASYONLARININ KÜTLE SPEKTROMETRİSİYLE BELİRLENMİŞ METABOLİT ŞABLONLARLA İLİŞKİSİ

Selin Gerekci Yeşilyurt[1], Derya Koyun[2], Muhit Özcan[2], Selami Koçak Toprak[2], Can Özen[1]
[1]Orta Doğu Teknik Üniversitesi
[2]Ankara Üniversitesi

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-65 **Referans Numarası: 243**

ORAK HÜCRE HASTALARINDA SAĞ KALP FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERLE İNCELENMESİ VE BİYOBELİRTEÇLERLE KORRELASYONU

Berrak Çağla Şenol[1], Ömer Tepe[3], Emel Gürkan[2], Çağlar Özmen[3]
[1]Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana
[2]Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,adana
[3]Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-66 **Referans Numarası: 623**

KONJENİTAL HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA TÜM EKZOM DİZİLEME İLE ADAY VARYANTLARIN BELİRLENMESİ

Didem Altındırek[1, 2], Deniz Tuğcu[3], Mustafa Bilici[3], Serap Karaman[3], Yücel Erbilgin[1], Şule Ünal[4], Yasin Yılmaz[3], Müge Sayitoğlu[1], Zeynep Karakaş[3]
[1]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-67 **Referans Numarası: 527**

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ALICI VE DONÖR ARASINDAKİ ABO KAN GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Hande Aygün[1], Funda Tayfun Küpesiz[2], Elif Güler[2], Osman Alphan Küpesiz[2]
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi / Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-69 **Referans Numarası: 507**

PLERİKSAFORLA MOBİLİZE EDİLEN HASTALARIN NAKİL SONRASI DÖNEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ece Vural[1], Sertaç Vurğun[1], Fadime Nurcan Alhan[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-70 **Referans Numarası: 228**

LÖSEMİDE ŞELASYON TEDAVİSİ

Nihal Karadaş[1], Şebnem Önen Göktepe[1], Dilek Ece[1], Erkam Dolapcı[2], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Kaan Kavaklı[1], Can Balkan[1], Yeşim Aydınok[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-71 **Referans Numarası: 52**

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ SEÇİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Nisa Akın Yetkin[1], Başak Bostankolu Değirmenci[2], Emine Merve Savaş[2], Aysun Sarıer[2], Zübeyde Nur Özkurt[2], Zeynep Arzu Yeğin[2]
[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-73 **Referans Numarası: 344**

KEMOTERAPİYİ TAKİBEN VENO-OKLUZİF HASTALIK/SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU: DEFIFRANCE'DA DEFİBROTİDİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ibrahim Yakoub-agha[1], Didier Blaise[2], Jean-hugues Dalle[3], Myriam Labopin[4], Sylvain Chantepie[5], Richard Martin[6], Nalina Dronamraju[7], François Duchêne[8], Mohamad Mohty[4]
[1]Chu De Lille, Université Lille, Inserm U1286, Infinite, 59037 Lille, Fransa
[2]Institut Paoli-calmettes, Aix Marseille Univ, Cnrs, Inserm, Crcm, 232 Bilim Dalı De Sainte-marguerite, 13009 Marseille, Fransa
[3]Hôpital Robert-debré, Ghu Aphp Nord ve Université Of Paris, 48 Bilim Dalı Sérurier, 75019 Paris, Fransa
[4]Hôpital St Antoine, Sorbonne Üniversitesi, Inserm Umrs 938, 75012 Paris, Fransa
[5]Institut D'hématologie De Basse Normandie, Av. De La Côte De Nacre, 14000 Caen, Fransa
[6]Jazz Pharmaceuticals, Oxford, Birleşik Krallık
[7]Jazz Pharmaceuticals, 2005 Market St, Philadelphia, Pa 19103, ABD
[8]Jazz Pharmaceuticals, 84 Quai Charles De Gaulle, 69006 Lyon, Fransa

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-74 **Referans Numarası: 431**

PEDİATRİK HEMATOONKOLOJİ VE KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA AĞIR COVİD -19 HASTALIĞI İÇİN KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ

Fatma Demir Yenigürbüz[1], Didem Atay[1], Burcu Akıncı[1], Arzu Akçay[1], Gülyüz Öztürk[1]
[1]Acıbadem Mehmetali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoonkolojisi Bilimdalı, Pediatrik Kit Bölümü

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-76 **Referans Numarası: 16**

HAPLOİDENTİK NAKİLDE POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD İLE ALFA BETA T HÜCRE DEPLESYONUNUN KIYASLANMASI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Özen[1], Mehmet Gündüz[1], İlknur Aksoyoğlu[1], Ahmet İfran[1], Ali Uğur Ural[1]
[1]Bayındır Söğütözü Hastanesi Hematoloji ve Kitm

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-77 **Referans Numarası: 36**

FARKLI BİYOBENZER GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖRLERİN KEMİK İLİĞİNDEN KÖK HÜCRE TOPLANMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Barbaros Şahin Karagün[1], Utku Aygüneş[1], İlgen Şaşmaz[2], Bülent Antmen[1]
[1]Acıbadem Üniversitesi
[2]Çukurova Üniversitesi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-78 **Referans Numarası: 613**

HEMATOLOJİ PRATİĞİNDE KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN OLGULARDA ENFEKSİYON SIKLIĞI VE DAĞILIMI: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Hülya Yilmaz[1], Yeliz İlkem Şahin[2], Heydar Mammadli[2], Büşra Yıldız[3], Osman Fırat Duran[3], Rifat Furkan Aydın[3], Şükran Erten[3], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Meltem Kurt Yüksel[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-79 **Referans Numarası: 578**

İLAÇSIZ İYİLİK DURUMU KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA HEDEF OLMALIDIR: İİ-KMLTR (VEYA TKİNDURTÜRK) İLK SONUÇLARI

Güldane Cengiz Seval[1], Hakan Akbulut[1], Pervin Topçuoğlu[1], Derya Deniz Kürekçi[2], Ozan Salim[3], Tuba Ersal[4], Murat Albayrak[5], Ferda Can[6], Fadime Dursun Ersoy[7], Elçin Erdoğan Yücel[8], Ayfer Gedük[9], Mehmet Sönmez[10], Fahir Özkalemkaş[4], Mehmet Turgut[2], Güner Hayri Özsan[8], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dışkapı Eah Hematoloji Kliniği
[6]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[7]Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[10]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-80 **Referans Numarası: 580**

AĞIR PNÖMONİLİ ERİŞKİN COVID-19 HASTALARINDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ: 80 HASTADA TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bilal Aygün[1], Funda Pepedil Tanrıkulu[1], Mahmut Bakır Koyuncu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-81 **Referans Numarası: 208**

AKİT SONRASI STEROİDE DİRENÇLİ AKUT VE GEÇ-AKUT GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Muzaffer Keklik[1], Serhat Çelik[2], Burak Deveci[3], Kemal Deniz[4], Zeynep Burçin Gönen[5], Gökmen Zararsız[6], Rabin Saba[7], Gülşah Akyol[1], Yusuf Özkul[8], Leylagül Kaynar[1,9], Mustafa Çetin[1,3], Ali Ünal[1], Olcay Y Jones[10]

[1]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
[2]Kırıkkale Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kırıkkale, Türkiye
[3]Medstar Antalya Hastanesi,hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[4]Erciyes Üniversitesi, Patoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
[5]Erciyes Üniversitesi, Genom Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye
[6]Erciyes Üniversitesi, Biyoistatistik Bölümü, Kayseri,türkiye
[7]Medstar Antalya Hastanesi,infeksiyon Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye
[8]Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri, Türkiye
[9]Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[10]Walter Reed Ulusal Askeri Tıp Merkezi, Pediatrik Romatoloji Bölümü, Bethesda, Amerika Birleşik Devletleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-82 **Referans Numarası: 60**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ PROFİLAKSİ STRATEJİLERİNİN ETKİNLİĞİ

Fatma Zehra Eraslan Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[2], Tülin Tuğlular[2], Işık Atagündüz[2]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-83 **Referans Numarası: 162**

ÇOCUKLARDA İLERİ EVRE LENFOBLASTİK DIŞI, NON-HODGKIN LENFOMADA 1 G/M2 METOTREKSAT, 5 G/M2 METOTREKSAT KADAR ETKİN Mİ?

Rejin K[i,d],prof Kebudi[1], Ülkü Miray Yıldırım[1], Başak Koç Şenol[1], Osman Bülent Zülfikar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-84 **Referans Numarası: 499**

HUMORAL İMMÜN YANITTA ETKİLİ MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİLERİ VE SARS-COV-2 İLİŞKİSİ

Merve Aydoğan[1], Hülya Yılmaz[1], Gül Yavuz Ermiş[1], Bülent Karakaya[1], Mehmet Hakan Akbulut[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-01 **Referans Numarası: 632**

REFRAKTER HEREDİTER HEMORAJİK TELENJİEKTAZİ OLGULARININ TEDAVİSİNDE BEVACIZUMAB KULLANIMI

İlker İhtiyaroğlu[1], Selin Küçükyurt[2], Sercan Olcar[1], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Deniz Özmen[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Damla Ortaboz[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-03 **Referans Numarası: 91**

EDİNSEL HEMOFİLİDE HEKİM FARKINDALIĞI: ANKET ÇALIŞMASI

Ahmet Muzaffer Demir[1], Muhlis Cem Ar[2], Fahri Şahin[3], Merve Altunbaş[4]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Novo Nordisk Türkiye

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-05 **Referans Numarası: 134**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE PLERİXAFOR: ENGRAFTMAN KİNETİĞİNDE FARK VAR MI?

İstemi Serin[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Berrin Balık Aydın[2], Elif Melek[2], Yaşa Gül Mutlu[2], Hülya Bilgen[2], Hüseyin Beköz[2], Leylagül Kaynar[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-06 **Referans Numarası: 561**

İKİNCİ KEZ YAPILAN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARIMIZ: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK KIT ÜNİTESİ

Funda Tayfun Küpesiz[1], Hatice Gaber Kurt[2], Elif Güler[1], Alphan Küpesiz[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-07 **Referans Numarası: 415**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ALLOGENEİK NAKİLDE ATG KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suar Çakı Kılıç[1], Funda Tekkeşin[1], Begüm Şirin Koç[1], Selime Aydoğdu[1], Dilek Ece[1]

[1]SBÜ Ümraniye Eah Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-08 **Referans Numarası: 263**

KEMİK İLİĞİ NAKLİ OLMUŞ HEMOGLOBİNOPATİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Gönül Oktay[1], Can Acıpayam[2], Gül İlhan[3]

[1]Hatay Eğitim Araştırma Hastanesi,hatay
[2]Ksü Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş
[3]Mkü Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı,hatay

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-09 **Referans Numarası: 525**

GEBELİK KAYBI VE İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) BAŞARISIZLIĞI NEDENİYLE TROMBOFİLİ ARAŞTIRMASI YAPILAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Kuran[2], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Fatih Yaman[1], Hava Üsküdar Teke[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-10 **Referans Numarası: 547**

OTOLOG NAKİLLİ LENFOMA HASTALARINDA BESLENME PARAMETRELERİ ARASINDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ NAKİL SONUÇLARINI ETKİLEYEN TEK FAKTÖRDÜR

Orhan Kemal Yücel[1], Ece Vural[1], Nurcan Alhan[1], Sertaç Vurgun[1], Ünal Ataş [1], Mustafa Serkan Alemdar[2], Mustafa Karaca[2], Utku Iltar[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-13 **Referans Numarası: 276**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA ÜRÜN MONONÜKLEER VE ÇEKİRDEKLİ HÜCRE İÇERİĞİNİN İLERLEMESİZ SAĞKALIM ÜZERİNE ÖNGÖRÜCÜ ETKİSİ

Mine Karaca[1], Emine Merve Savaş[1,2], Başak Bostankolu Değirmenci[1,2], Çiğdem İlhan[2], Zehra Baltacı[2], Armağan Akyürek[2], Zübeyde Nur Öztürk[1,2], Zeynep Arzu Yeğin[1,2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-15 **Referans Numarası: 563**

RHESUS E ANTİJENİ ANALİZİNDE ÇİFT POPULASYON TESPİT EDİLEN VAKALARIN ANALİZİ- TEK MERKEZ VAKA SERİSİ

Cemaleddin Öztürk[1], Metehan Ayaz[1], Hulusi Güven[1]

[1]Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-16 **Referans Numarası: 114**

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARINDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Nilgün Eroğlu[1], Muhsin Elmas[2], Başak Göğüs[2], Yeter Düzenli Kar[1], İbrahim Eker[1]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-17 **Referans Numarası: 178**

DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mine Karadeniz [1], Ümit Yavuz Malkan[1], Hakan Göker [1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-20 **Referans Numarası: 167**

PRİMER OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nejat Emre Öksüz[1], Sinem Başak Öksüz[1], Serdar Sezer[3], Meltem Kurt Yüksel[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-21 **Referans Numarası: 213**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA YÜKSEK VE DÜŞÜK VİTAMİN B12 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda Yıldız[1], Tiraje Tülin Celkan[2]

[1]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-22 **Referans Numarası: 596**

ORAK HÜCRELİ HASTALARIMIZINDA GELİŞEN ALLOİMMÜNİZASYON SIKLIĞI VE KRİTİK OLGULARIN YÖNETİMLERİ

Duygu Nurdan Avcı[1], Nurhilal Büyükkurt[1], Süheyl Asma[1], Cem Kis[1], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-23 **Referans Numarası: 611**

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA DARATUMUMABIN ETKİNLİĞİ: GÜNCEL CERRAHPAŞA DENEYİMİ

Deniz Özmen[1], Süleyman Sami Güzel[2], Berivan Tuğba Hasanbaşoğlu[3], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Damla Ortaboz[1], Umut Yılmaz[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-c, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-c, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-c, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-24 **Referans Numarası: 349**

MARJİNAL ZON LENFOMALI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatih Yaman[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-25 **Referans Numarası: 559**

MULTİPL MİYELOM DIŞI PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARINDA KÖK HÜCRE DESTEĞİ İLE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ DENEYİMİ

Tarık Onur Tiryaki[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Simge Erdem[1], Metban Mastanzade[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Beyza Oluk[1], Elif Sakcı[1], Nigar Taghiyeva[1], Nur Seda İbili Çetinkaya[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Meliha Nalçacı[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-26 **Referans Numarası: 518**

TEK MERKEZDEN GENİŞ BİR HASTA KOHORTUNDA DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA İÇİN ULUSLARARASI PROGNOSTİK İNDEKSLERİN VALİDASYONU

İbrahim Ethem Pınar[1], Vildan Özkocaman[1], Vildan Gürsoy[2], Elif Yiğit Ayhan[3], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[2]Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-27 **Referans Numarası: 602**

ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ İLE TAKİP EDİLEN KIRK ÜÇ HASTANIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

Ali Ahadzade[1], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuba Ozkan[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-29 **Referans Numarası: 277**

YENİ TANI MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARININ TEDAVİSİNDE PLAZMAFEREZİN SÜRESİ: NE ZAMAN SONLANDIRMALIYIZ?

Püsem Patır[1], Gülay Çetin[1], Sait Emir Şahin[2], Ozan Palak[2], Fatma Aykaş[1], Ayça İnci[3], Volkan Karakuş[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
[2]SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye
[3]SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-30 **Referans Numarası: 555**

BÜYÜK GRANÜLLÜ LENFOSİT ARTIŞI OLAN OLGULARIN TANISINDA İMMÜNFENOTİPLEMENİN ROLÜ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Sert[1], Tarık Onur Tiryaki[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Metban Mastanzade[1], Dilek Özden Özlük[1], Simge Erdem[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Meliha Nalçacı[1], Mustafa Nuri Yenerel[1]
[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-31 **Referans Numarası: 198**

KRONİK/REFRAKTER İMMÜN TROMBOSİTOPENİK HASTALARDA DAPSON KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Candar[1], Vildan Özkocaman[1], Tuba Ersal[1], Tuğçe Zor Turna[2], İbrahim Ethem Pınar[1], Cumali Yalçın[1], Bedrettin Orhan[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Güllü Koca[1], Rıdvan Ali[1], Fahir Özkalemkaş[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

TP-33 **Referans Numarası: 639**

BETA TALASEMİ MAJORLÜ HASTALARDA UYKU KALİTESİ

Funda Erkasar[2], Ali Özdemir[1], Şefika Tolga[1], Edanur Yeşil[3]
[1]Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü
[2]Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü
[3]Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Bölümü

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-35 **Referans Numarası: 140**

İDİYOPATİK HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM TANILI HASTALARIMIZIN TEDAVİ YANITLARI(STEROİD,İFN, İMATİNİB,OMALİZUMAB,MEPOLİZUMAB)

Murat Yıldırım[1], Selim Sayın[1], Melda Cömert[1], Bilge Uğur[1], Tuba Bulduk[1], Haydar Zengin[1], Meltem Aylı[1]
[1]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-40 **Referans Numarası: 579**

HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA COVİD-19 AŞILARININ ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Güldane Cengiz Seval[1], Meral Beksaç[1], Zeynep Ceren Karahan[2], Duygu Öcal[2], Gülay Korukluoğlu[3], Elif Gizem Aktaş[4], Enver Dablan[4], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[3]T.C.. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-41 **Referans Numarası: 172**

KRONİK LENFOSİT LÖSEMİDE NK HÜCRE REPERTUVARI

Cansu Melek Ayhan[1], Can Artuç[1], Durdu Dağlıoğlu[1], Doğukan Can Karagöz[1], İmren Tatlı[1], Tayfur Toptaş[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-43 **Referans Numarası: 105**

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA TANI ANI NON-TROMBOTİK PORTAL VENÖZ BASINÇ ARTIŞI

İstemi Serin[1], Veysel Bilgehan Bezirhan[2], Osman Yokuş[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-44 **Referans Numarası: 531**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ BULGULARININ KLİNİK KARARLARA ETKİSİ

Alican Karakoç[1], Kübra Nur Toplutaş[2], Umut Yılmaz[3], Tuba Özkan[3], Selin Küçükyurt[3], Deniz Özmen[3], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Muhlis Cem Ar[3], Şeniz Öngören[3], Zafer Başlar[3], Teoman Soysal[3]
[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
[3]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-45 **Referans Numarası: 157**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ TEDAVİSİZ REMİSYON KONUSUNDAKİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1, 2], Beyhan Durak Aras [3], Hava Üsküdar Teke[1, 2], Neslihan Andıç[1, 2], Filiz Yavaşoğlu[1, 2], Nur Oğuz Davutoğlu[1, 2], Fatih Yaman[1, 2]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-47 **Referans Numarası: 41**

MARJİNAL ZON LENFOMA HASTALARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Burak Karakaya[1], Boran Yavuz[2], Aylin Fatma Karataş[2], Elçin Erdoğan Yücel[2], Ömer Şekerci[2], Merve Kakcı[2], İnci Alacacıoğlu[2], Güner Hayri Özsan[2], Fatih Demirkan[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-51 **Referans Numarası: 410**

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE ENDOTEL AKTİVASYONU VE STRES İNDEKSİNİN (EASIX) MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Ufuk Demirci[1], Elif G. Ümit[1], Erge Aslan[2], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-52 **Referans Numarası: 448**

İLERİ YAŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA EL KAVRAMA GÜCÜ TEDAVİ KOMPLİKASYONU VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİDİR

Buse Ekici[1], Ufuk Demirci[2], Elif Ümit[2], Ahmet Muzaffer Demir[2]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-53 **Referans Numarası: 116**

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖR TEDAVİSİ KESİLEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TAKİBİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ, VAKA SERİSİ

Kemal Fidan[1], Mustafa Baydar[1], Nesibe Taşer Kanat[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1], Gülşah Akyol[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-54 **Referans Numarası: 362**

KLL DIŞI İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nur Oğuz Davutoğlu[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Fatih Yaman[1], Eren Gündüz[1]
[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-55 **Referans Numarası: 212**

HEMATOLOJİ HEKİMLERİNİN LENFOMA TEDAVİSİNDE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ KORUMASINA BAKIŞI

Ufuk Demirci[1], Meltem Kurt Yüksel[2], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Özgür Mehtap[4], Ozan Salim[5], Ahmet Muzaffer Demir[1], Olga Meltem Akay[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[5]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-56 **Referans Numarası: 420**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALIĞINDA GÖZLENEN KLİNİK HETEROJENİTEDE ALTERNATİF KIRPILMA İZOFORMLARININ ROLÜNÜN BELİRLENMESİ

Eylül Aydın[1], İlayda Şahin[2], Ant Uzay[3,4], Uğur Özbek[5,6], Özkan Özdemir[1,6], Özden Hatırnaz Ng[6,7]

[1]Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul
[2]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul
[3]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul
[5]Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul
[7]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-59 **Referans Numarası: 471**

B-ALL TANILI YAŞLI YETİŞKİNLERDE PROGNOZDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER VE TEDAVİ REJİMLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Burcu Bayram Kamburoğlu[1], Güldane Cengiz Seval [2], Selami Koçak Toprak[2], Meltem Kurt Yüksel[2], Pervin Topçuoğlu[2], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2], Taner Demirer[2], Günhan Gürman[2], Meral Beksaç[2], Osman İlhan[2], Sinem Civriz Bozdağ[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-01 **Referans Numarası: 106**

NON HODGKİN LENFOMADA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: MSS-SAMATYA SKORU

Mediha İrem Onar[1], İstemi Serin[2], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-02 **Referans Numarası: 233**

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ DEĞERİNİN, TROMBOZ VE KANAMA SIKLIĞINA ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Atakan Turgutkaya[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-03 **Referans Numarası: 234**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE AKSESUAR MEME BAŞI DOKUSU SIKLIĞI

Atakan Turgutkaya[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Gökhan Sargın[2], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Romatoloji ve İmmunoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-04 **Referans Numarası: 366**

FOLLİKÜLER LENFOMANIN TRİPLE HİT HİGH GRADE LENFOMAYA TRANSFORMASYONU VE KEMOTERAPİ SONRASİ GELİŞEN SEKONDER ALL OLGU SUNUMU

Alemdar Jafarov[1], Shahla Shabanova[1], Valeh Huseynov[2]

[1]Azerbeycan Tıp Üniversitesi Törapatik Kliniği
[2]Azerbeycan Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-05 **Referans Numarası: 26**

PEDİATRİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM OLGULARINDA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ VE SONUÇLARI

Firuza Damirkhanli[1], Fatma Burcu Belen Apak[2], Sıdıka Esra Baskın[3], Lale Olcay[2]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-06 **Referans Numarası: 598**

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMUNA EŞLİK EDEN ALVEOLAR HEMORAJİ OLGUSU

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Mustafa Özgüroğlu[3], Nurhan Seyahi[4], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-07 **Referans Numarası: 345**

AKCİĞER ADENOKANSERİ SONRASI SEKONDER ALL VAKASI VE SEKONDER ALL İÇİN LİTERATÜR TARAMASI

Merve Kakcı[1], Aybike Erkoca[2], Ayşe Tuğçe Kırmaz[2], Aylin Fatma Karataş[1], Boran Yavuz[1], Ahmet Melih Arslan[3], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-08 **Referans Numarası: 601**

CİDDİ DEMİR VE ERİTROSİT REPLASMAN TEDAVİSİ GEREKEN YAYGIN İNTERSTİSYEL TELENJİEKTAZİLİ OSLER WEBER RANDEU HASTASINDA BEVACİZUMAB

Enver Dablan[1], Ekin Kırcalı[1], Mesut Gümüşsoy[1], Meltem Kurt Yüksel[1]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-09 **Referans Numarası: 346**

BEVACİZUMAB VE ZOLEDRONAT İLE TEDAVİ EDİLEN BİR ERİŞKİN YAYGIN HEMANJİYOMATOZİS OLGUSU

Süleyman Sami Güzel[1], Deniz Özmen[2], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]
[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, İstanbul,türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-10 **Referans Numarası: 604**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emine Ayça Nalbantoğlu[1], Ömer Vural Kaya[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Hakan Kalyon[2], Taner Tan[2], Şirin Zelal Şahin Tırnova[1], Emre Osmanbaşoğlu[2], Ümit Barbaros Üre[2], Olga Meltem Akay[2], Burhan Ferhanoğlu[2]
[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-11 **Referans Numarası: 165**

NADİR BİR PANSİTOPENİ NEDENİ VİSSERAL LEİSHMANİASİS:OLGU SUNUMU

Yağmur Yatkın Keleş[1], Ali Tekbaş[1], Vahap Okan[1]
[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-12 **Referans Numarası: 108**

PRİMER DİFFÜZ BÖBREK TUTULUMU İLE BAŞVURAN BİR MALT LENFOMA

Abdülkadir Karışmaz[1], Elif Suyanı[2], Mehmet Hilmi Doğu[3], Gülben Erdem Huq[4], Şermin Altındal[1], İstemi Serin[1], Osman Yokuş[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı., Hematoloji Bilim Dalı, Liv Hospital Ulus
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-13 **Referans Numarası: 608**

HOGDKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA BRENTUKSİMAB KULLANIMI VE YAN ETKİ PROFİLİ

Damla Ortaboz[1], Mehmet Çopur[1], Baran Acay[1], Furkan Yavuz[1], Muhlis Cem Ar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Ayşe Salihoğlu[1], Tuğrul Elverdi[1], Deniz Özmen[1], Selin Küçükyurt[1], Tuba Özkan[1], Umut Yılmaz[1], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1]
[1],stanbul Üniversitesi-cerrahpaşa

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-14 **Referans Numarası: 610**

KANAMA ÖYKÜSÜ OLMAYAN KADINLARDA ISTH-BAT SKORU İLE KANAMA EĞİLİMİ TARAMASI

Burak Güven[1], Muhammed Ali Saldoğan[2], Damla Ortaboz[3], Ahmet Dirican[4], Muhlis Cem Ar[3]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstatistik Bilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-15 **Referans Numarası: 239**

ÇOK NADİR GÖRÜLEN İZOLE CİLT TUTULUMLU LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ OLGUSU

Tuğbanur Dedeoğlu[1], Mehmet Gündüz[2]
[1]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[2]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-16 **Referans Numarası: 443**

YENİDOĞANDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ UZAMIŞ SARILIK NEDENİ OLABİLİR Mİ?

Özge Gücüyeter[1], Neslihan Karakurt[2]
[1]Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eah Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
[2]Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eah Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-17 **Referans Numarası: 46**

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE (CAR-T CELL) TEDAVİSİ

Nesibe Taşer Kanat[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-18 **Referans Numarası: 240**

ATAKSİ TELENJİEKTAZİLİ BİR OLGUDA EPSTEİN-BARR VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNA SEKONDER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA GELİŞİMİ

Beste Yüksel Saçlı[1], Nevin Yalman[2], Çetin Timur[2], Fatma Tülin Şimşek[1], Mustafa Asım Yörük[2]
[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Kit Merkezi, İstanbul

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-19 **Referans Numarası: 614**

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SEYRİNDE COVID-19 SIKLIĞI VE SEYRİ

Uğur Şahin[1], Selin Merih Urlu[1], Ayla Gökmen[1], Ender Soydan[1], İbrahim Tek[1], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]
[1]Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Ünitesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-20 **Referans Numarası: 615**

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA İNSİDANSI

Ceyda Kılıç[1], Edibe Rana Yazar[1], İrem Sena Bülbül[1], Nurdan Laçin[1], Nursina Ünal[1], Derya Demirtaş[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tülin Tuğlular[2], Tayfur Toptaş[1, 2]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi-hematoloji Bilim Dalı

P-21 **Referans Numarası: 616**

ERİŞKİN HEMOFİLİ HASTALARINDA KANSER SIKLIĞI – TEK MERKEZ DENEYİMİ

Selin Küçükyurt[1], Pelin Öztürk[2], Tuğrul Elverdi[1], Umut Yılmaz[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Deniz Özmen[1], Damla Ortaboz[1], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Zafer Başlar[1], Muhlis Cem Ar[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-22 **Referans Numarası: 166**

AKUT LÖSEMİ İLİŞKİLİ NADİR BİR DURUM: GATA BİNDİNG PROTEİN2 (GATA2) EKSİKLİĞİ

Oğuz Altunok[1], İstemi Serin[2], Burçak Demir[2], Ömür Gökmen Sevindik[3], Osman Yokuş[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-23 **Referans Numarası: 444**

65 YAŞ VE ÜSTÜ İLE 65 YAŞ ALTI MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KIYASLANMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşe Nilgün Kul[1]
[1]Dr.lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-24 **Referans Numarası: 300**

AĞIR KALITSAL NÖTROPENİ VAKALARIMIZ

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]
[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakütesi Çocuk Hematoloji Bölümü
[2]Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-25 **Referans Numarası: 361**

FATAL SEYİRLİ PRİMER DALAK PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA, NOS VAKASI

Hakan Kalyon[1], Olga Meltem Akay [1], Merve Akyol[3], Emre Osmanbaşoğlu[1], Öner Doğan[2], Burhan Ferhanoğlu[1]
[1]Koç Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-26 **Referans Numarası: 445**

MİKROANJİOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ AYIRICI TANISINDA PLASMODİUM FALCİPARUM

Mert Ariç[1], Tahir Alper Cinli[2], İstemi Serin[2], Emine Meltem[3], Osman Yokuş[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-27 **Referans Numarası: 618**

NADİR BİR AL AMİLOİDOZ KLİNİĞİ: YAYGIN HEMORAJİK BÜLLÖZ CİLT LEZYONLARI, OLGU SUNUMU

Muhammed Selim Yılmaz[1], Damla Ortaboz[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt[2], Tuba Özkan[2], Ayşe Salihoğlu[2]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-28 **Referans Numarası: 620**

CD49D VE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ İLİŞKİSİ ÜZERİNE GÜNCELLENMİŞ BİR ANALİZ

Elif Gizem Aktaş[1], Mustafa Güven[2], Ekin Kırcalı[3], Güldane Cengiz Seval[3], Selami Koçak Toprak[3]
[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-29 **Referans Numarası: 109**

AŞIYA BAĞLI İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİ VE HEPARİNE BAĞLI TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİ.

Arav Bongirwar[1], Sanika Ainchwar[1], Shivangi Ranjan[1], Atul R Laddu[1], Bulent Kantarcioglu[2], Jawed Fareed[2]
[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-31 **Referans Numarası: 625**

MULTİPL MYELOM TANILI BİR HASTANIN AL AMİLOİDOZ OLARAK GEÇ NÜKSÜ, OLGU SUNUMU

Aysel Rahimova[1], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuba Özkan[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]
[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-32 **Referans Numarası: 110**

BEHÇET HASTALIĞI İLE AKUT T HÜCRELİ LENFOBLASTİKLÖSEMİ BRLİKTELİĞİ

Mehmet Sezgin Pepeler[1], Funda Ceran [1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]
[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-33 **Referans Numarası: 168**

ERİŞKİNDE NADİR HASTALIKLARDAN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ: 22 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Cumali Yalçın[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Güllü Koca[1], Rıdvan Ali[1], Fahir Özkalemkaş[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

P-34 **Referans Numarası: 242**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ'NİN NADİR GÖRÜLEN KOMPLİKASYONU LÖSEMİ KUTİS VE HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU

Uzm. Hemş. Merziye Altay[1], Uzm. Hemş. Sümeyye Hanoğlu[1], Hemş. Derya Göktürk[1], Uzm. Dr. Emine Gültürk[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Servisi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-35 **Referans Numarası: 447**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN BEYİN TUTULUMU-MİYELOİD SARKOM, OLGU SUNUMU.

Svetlana Fetiyeva[1], Valeh Hüseynov[1], Neslihan Şanlı Mandacı[1], Gülşah Akyol[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-36 **Referans Numarası: 627**

PROSTAT TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN KÜÇÜK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Selin Kır[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Mustafa Dinçkal[2], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Ege Üniveritesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-37 **Referans Numarası: 450**

NADİR BİR LENFOMA: PRİMER KUTANÖZ GAMMA/DELTA T HÜCRELİ LENFOMA

Emir Sucuoğlu[1], Selin Durak[1], Mine Hekimgil[3], İrfan Yavaşoğlu[2], Ali Zahit Bolaman[2]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-38 **Referans Numarası: 628**

FLT3 POZİTİF AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE NADİR BİR KOMPLİKASYON: MİDOSTAURİNE BAĞLI SWEET SENDROMU

Mehmet Günhan Tekin[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Mesut Ayer[1]
[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-39 **Referans Numarası: 629**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARI'NIN, DÖRT YILLIK, TEK MERKEZ, GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRMESİ

Ahmet Faruk Baber[1], Nil Güler[2], Taner Durak[3], Nilay Şen Türk[4]
[1]Pamukkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Pamukkale Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-40 **Referans Numarası: 452**

YENİ NESİL SEKANSLAMA İLE 3 FARKLI GEN VARYANTI TESPİT EDİLEN İMMUNYETMEZLİK İLİŞKİLİ PURE RED CELL APLAZİ OLGUSU

Fatma Esen Karakuş[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Yavuz Köker[2], Huriye Çelikzencir[2], Sinan Kütük[2]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Flowsitometri Ünitesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-41 **Referans Numarası: 630**

TEDAVİ ENDİKASYONU OLAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Günhan Tekin[1], Öykü Arslan[1], Yusuf Ulusoy[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Nurcan Özbaş Kaygusuz[1], Yasemin Özgür[1], Emel Bostan[1], Mesut Ayer[1]
[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-42 **Referans Numarası: 111**

KRONİK FAZ KML HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuba Güllü Koca[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Tuba Ersal[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Sinem Çubukçu[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Cumali Yalçın[1], Rıdvan Ali[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[2]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-43 **Referans Numarası: 348**

KML HASTASINDA İMATİNİB YANITSIZLIĞI:SAPTANILAMAYAN BİR BCR-ABL FÜZYON GEN MUTASYONU MU?YOKSA HASTALIK AKTİVASYONU MU?

Kemal Fidan[1], Mustafa Baydar[1], Nesibe Taşer Kanat[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Gülşah Akyol[1], Esra Yıldızhan[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-44 **Referans Numarası: 631**

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA VE OTOİMMÜN BİR HASTALIK OLAN HASHIMOTO ARASINDAKİ İLİŞKİ: BİR OLGU SUNUMU

Selin Küçükyurt[1], Damla Özcan[2], Cem Sulu[3], Ahmet Emre Eşkazan[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-45 **Referans Numarası: 633**

İKİNCİ BASAMAK KULLANIMDA DASATİNİB VE NİLOTİNİBİN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Tayfur Toptaş[1], Derya Demirtaş[1], Ahmet Mert Yanık[1], İsmail Mustafa Avcı[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Tülin Tuğlular[1]
[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi-hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-46 **Referans Numarası: 112**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMANIN NADİR BİR TUTULUM YERİ: PROSTAT

Seda Yılmaz[1], Mikail Dağ[2], İlknur Küçükosmanoğlu[3]
[1]Erişkin Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya
[2]İç Hastalıkları Kliniği, Konya Şehir Hastanesi, Konya
[3]Patoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-47 **Referans Numarası: 113**

KEMİK İLİĞİ PATOLOJİSİ İLE TANI ALAN AKCİĞER KANSERİ OLGUSU

Seda Yılmaz[1]
[1]Erişkin Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-48 **Referans Numarası: 303**

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE AĞIR GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) OLGU SUNUMU

Şerif Öner Aydın[1]
[1]Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-49 **Referans Numarası: 53**

STEROİDE DİRENÇLİ OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sevcan Kan[1], Memiş Hilmi Atay[1], Engin Kelkitli[1]
[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dahiliye Kliniği

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-50 **Referans Numarası: 635**

DEFİBROTİD KULLANILAN SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMLU BİR HASTADA GÖRÜLEN NADİR YAN ETKİ İNTRAKRANİAL KANAMALI BİR OLGU

Elif Melek[1], Ayten Bayramova[2], Yaşa Gül Mutlu[1], Hüseyin Saffet Beköz[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Leyla Gül Kaynar[1]
[1]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Mega Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Azerbaycan Tıp Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-51 **Referans Numarası: 115**

SARS-COV-2 VİRÜS AŞISI VE COVİD-19 ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELER:TESADÜF MÜ? SEBEP Mİ?

Kemal Fidan[1], Mustafa Baydar[1], Nesibe Taşer Kanat[1], Gülşah Akyol[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-52 **Referans Numarası: 304**

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE DMSO KOMPLİKASYONU

Şerif Öner Aydın[1]
[1]Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-53 **Referans Numarası: 456**

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIĞI VE PORTAL VEN TROMBOZU OLAN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Derviş Murat Akkurd[1,2], Handan Haydaroğlu Şahin[2], Metin Karakök[3], Murat Taner Gülşen[4], Gülper Nacarkahya[5], İlkay Doğan[6], Vahap Okan[2]

[1]Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı.
[4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı
[5]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Genetik Bölümü
[6]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-54 **Referans Numarası: 457**

ALL TANILI HASTADA NADİR BİR KOMPLİKASYON İNVAJİNASYON

Ayşe Şimşek[1], Hüseyin Tokgöz[1], Öznur Kademli[1], Havva Parlatan Özbülüç[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-55 **Referans Numarası: 245**

İNDOLENT LENFOMA HASTALARINDA CONUT SKORUNUN FAYDASI

Mesut Tığlıoğlu[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[2], Abdüklerim Yıldız[3], Pınar Tığlıoğlu[1], Fatma Yılmaz[2], Merih Reis Aras[2], Murat Albayrak[2]

[1]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
[3]Hitit Üniversitesi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-56 **Referans Numarası: 305**

ÇOCUK KİT ÜNİTESİ BEHÇET + AML TANILI HASTADA HEMŞİRELİK TEDAVİ VE BAKIMI: OLGU SUNUMU

Şerif Öner Aydın[1]

[1]Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-57 **Referans Numarası: 306**

HEMOSİDEROZİS İÇİN ÇİFTE DARBE: TALASEMİ VE HEREDİTER HEMOKROMATOZİS BİRLİKTELİĞİ

Pınar Tığlıoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[1]

[1]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-58 **Referans Numarası: 120**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE YENİ PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMİ: SAMATYA-ALL SKORU

Tahir Alper Cinli[1], İstemi Serin[1], Derya Sönmez[2], Bağnu Orhan[2], Huriye Serin[2], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-59 **Referans Numarası: 249**

HİPOMETİLLEYİCİ AJAN KULLANIMINDA ENFEKSİYON

Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Aytuğ Umut[2], Hüseyin İflazoğlu [2], Ufuk Demirci[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-60 **Referans Numarası: 460**

LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA PORT KATATERE ERİŞİMDE HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Nazmi Kanad[1], Gülçin Özalp Gerçeker[2], Yeter Düzenli Kar[3], Nilgün Eroğlu[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalite Yönetim Birimi
[2]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-61 **Referans Numarası: 461**

WALDENSTROM MAKROGLOBULİNEMİSİNE EŞLİK EDEN EDİNSEL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Meral Uluköylü Mengüç[1], Ebru Erdoğan[1], Siret Ratip[1], Ercüment Ovalı[2]

[1]Acıbadem Altunizade Hastanesi,hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi
[2]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Labcell

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-62 **Referans Numarası: 122**

'KIRKKİLİT OTU' KULLANIMI SONRASI YDP GELİŞEN VE NÜKS TANISINI KEMİK İLİĞİ TUTULUMU İLE ALAN MİDE KANSERİ OLGUSU

Seda Yılmaz[1]

[1]Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-63 **Referans Numarası: 463**

İNTRAKRANİYAL KANAMALI BİR HEMOFİLİ A OLGUSUNDA İNHİBİTÖR GELİŞİMİ VE KANAMANIN TEDAVİSİ

Burçak Tatlı Güneş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-64 **Referans Numarası: 56**

CİLT TUTULUMU (LÖSEMİ CUTİS) İLE GİDEN BİR KLL OLGUSU

Emine Selin Uzun[1], Günhan Gürman[1], Merve Aydoğan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-65 **Referans Numarası: 176**

LUPUS ANTİKOAGÜLAN-HİPOPROTROMBİNEMİ SENDROMU OLGU SUNUMU

Aytül Temuroğlu[1], Selcan Demir[2]

[1]Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü
[2]Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-66 **Referans Numarası: 465**

NADİR GÖRÜLEN BİR LENFOMA OLGUSU: MENENJİOMLA KARIŞAN PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ MARJİNAL ZON LENFOMA

Merve Gökçen Polat[1], Şuuri Turan[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Haşim Atakan Erol[1], Ayfer Gedük[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-67 **Referans Numarası: 124**

PRİMER VE SEKONDER POLİSİTEMİ TANILI HASTALARIN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE BODY MASS INDEX AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

İstemi Serin[1], Dilan Serap Çakmak[2], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-68 **Referans Numarası: 177**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMUNGLOBULİN AĞIR ZİNCİR MUTASYONU: TEK MERKEZ VERİSİ

Berfin Özçelik[1], İstemi Serin[2], Tahir Alper Cinli[2], Burçak Demir[2], Osman Yokuş[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-69 **Referans Numarası: 467**

SARS-COV-2 NEDENİYLE HOSPİTALİZE EDİLEN HASTALARDA ANEMİ VARLIĞININ YATIŞ SÜRESİ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Serkan Ünal[1], Haydar Cerullah Zerde[2], Hediye Gonca[2], Hasan Okur[2]
[1]Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Transfüzyon Merkezi

Pediatrik Akut Lösemiler

P-70 **Referans Numarası: 125**

FRONTOPARİETAL BÖLGEDE FİBROOSSEÖZ DİSPLAZİ; OLGU SUNUMU

Fatih Alper Ahlatcı[1], Murat Gökten[2]
[1]Çorlu Devlet Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği
[2]Çorlu Devlet Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-71 **Referans Numarası: 468**

ALTMIŞ BEŞ YAŞ VE ÜSTÜ MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

Ali Tunç[1], Tuba Özkan Tekin[2], Selin Küçükyurt[2], Umut Yılmaz[2], Eda Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Yıldız Aydın[2], Ayşe Salihoğlu[2]
[1]Muş Devlet Hastanesi İç Hastalıkları
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Erişkin Akut Lösemiler

P-72 **Referans Numarası: 470**

REFRAKTER AML DE GLASDEGİB KULLANIMI

Tahir Alper Cinli[1], İstemi Serin[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]
[1]İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-73 **Referans Numarası: 369**

CLL/SLL TAKLİDİ GÖSTEREN BİR WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİ VAKASI

Shehla Shabanova[1], Alamdar Jafarov[1], Valeh Hüseynov[2]
[1]Azerbeycan Tıp Üniversitesi
[2]Ulusal Hematoloji Ve Transfüzyon Merkezi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-74 **Referans Numarası: 370**

ESENSİYEL TROMBOSİTEMİYE SEKONDER MİYELOFİBROZİSDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ, OLGU SUNUMU

Nuray Mammadova[1], Valeh Hüseynov[1], Neslihan Şanlı Mandacı[1], Aynur Gadirova[1], Gülşah Akyol[1], Kemal Fidan[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-75 **Referans Numarası: 373**

GLANZMANN TROMBASTENİSİ TANILI KIZ HASTADA AĞIR MENSTURAL KANAMALARININ ÖNLENMESİNDE REKOMBİNANT AKTİVE FAKTÖR VII PROFİLAKSİSİ

Zeliha Güzelküçük[1], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Özlem Arman Bilir[1], Namık Yaşar Özbek[1], Neşe Yaralı[1]
[1]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-76 **Referans Numarası: 374**

BURKİTT LENFOMADA OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU:OLGU SUNUMU

Buğrahan Yiğit[1], Abdi İbrahim Sönmez[2], Handan Haydaroğlu Şahin[2]
[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

P-77 **Referans Numarası: 254**

MEMEDE TEKRAR EDEN KİTLE: İZOLE MİYELOİD SARKOM

Furkan Derebaşı[1], Tahir Alper Cinli[2], İstemi Serin[2], Hasan Göze[2], Burçak Demir[2], Osman Yokuş[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-78 **Referans Numarası: 473**

KAN ALMA GİRİŞİMİ UYGULANAN ÇOCUK HASTALARDA SANAL GERÇEKLİĞİN AĞRI, KORKU VE DUYGUSAL GÖRÜNÜME ETKİSİ:RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Nazmi Kanad[1], Gülçin Özalp Gerçeker[2], İbrahim Eker[3], Hilal Susam Şen[3]
[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalite Yönetim Birimi
[2]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-79 **Referans Numarası: 313**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA POLİSİTEMİ HASTALARINDA 5 YILLIK KLİNİK DENEYİMİMİZ

Aslı Berivan Güzel[1], Nihal Karadaş[1], Şebnem Göktepe[1], Dilek Ece[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Yeşim Aydınok[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-80 **Referans Numarası: 183**

İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A HASTALARINDA AKUT KANAMA TEDAVİ VE PROFLAKSİ YAKLAŞIMI

Hüseyin Avni Solgun[1], Sibel Tekgündüz[1], Özlem Terzi[1], Duygu Yıldırgan Özkorucu[1], Özgü Hançerli[1], Ali Ayçiçek[1]
[1]SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Hemtolojisi ve Onkolojisi Bölümü

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-81 **Referans Numarası: 128**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA PD-1/PDL-1 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çiğdem Akkuş[1], Sinan Demircioğlu[2], Remzi Erten[3], Sinemis Çetin Dağlı[4], Ali Doğan[5]
[1]Van Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van
[4]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Van
[5]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

POSTER BİLDİRİLER

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-82 **Referans Numarası: 315**

MAMOPLASTİ AMELİYATI SONRASI HEMOLİTİK KRİZ GELİŞEN HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTASI

Ferda Can[1], Cemile Selimoğlu[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[1], İmdat Dilek[1]
[1]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-83 **Referans Numarası: 129**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ İLİŞKİLİ LÖKOSİTOZ: OLGU SUNUMU

Burçak Demir[1], İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-84 **Referans Numarası: 316**

KEMİK İLİĞİ TUTULUMU İLE KLİNİK GÖSTEREN HODGKİN LENFOMA, KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONUNDA REED-STEİNBERG HÜCRESİ

Ferda Can[1], Tekin Güney[2], Sema Akıncı[1], İmdat Dilek[3]
[1]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-85 **Referans Numarası: 474**

İMATİNİB TEDAVİSİNE İNTOLERANSI OLAN YENİ TANI KRONİK FAZ KML OLGUSUNDA DOZ MODİFİKASYONU VE ERKEN MOLEKÜLER YANIT ELDE EDİLMESİ

Emine Eylem Genç[1]
[1]Tekirdağ Dr.ismail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-86 **Referans Numarası: 256**

RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN LENFADENİT: NADİR BİR TABLO

Tahir Alper Cinli[1], İstemi Serin[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1], Şermin Altındal[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-87 **Referans Numarası: 190**

ERCİYES ÜNİVERSİTESİNDE 2010-2021 YILLARI ARASINDA YAPILAN ALLOJENİK KÖK HÜCRE TOPLAMA İŞLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serpil Baysal[1], Gülşah Akyol[1], Nizamettin Bektaş[1], Ümit Korkmaz[1], Hüseyin Özmen[1], O. Oğuz Gazioğlu[1], Muzaffer Keklik[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-88 **Referans Numarası: 318**

DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA NÜKSÜNDE LENALİDOMİD DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

İsmail Can Kendir[1], Özde Elver[1], Nevin Alayvaz Aslan[1], Nil Güler[1]
[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-89 **Referans Numarası: 319**

AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ TANILI BİR OLGUDA LİNEZOLİD TEDAVİSİNE BAĞLI GELİŞEN NADİR BİR YAN ETKİ: BRADİKARDİ

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1], Hatice Kaya[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,aile Hekimliği Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-90 **Referans Numarası: 131**

NÖTROPENİK ATEŞ İLE BAŞVURAN VE PANSİTOPENİ İLE SEYREDEN AKUT BRUSELLOZ OLGUSU

Ezgi Solak[1], Emine Bozkurt[2], Rafiye Çiftçiler[3]
[1]Beyhekim Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği
[2]Konya Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği
[3]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-91 **Referans Numarası: 392**

HAPLODENTİK NAKİL SONRASI GELİŞEN BK VİRÜSEMİSİ VE HEMORAJİK SİSTİT, OLGU SUNUMU.

Sevil Celilova[1], Valeh Hüseynov[1], Neslihan Şanlı Mandacı[1], Gülşah Akyol[1], Kemal Fidan[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-92 **Referans Numarası: 480**

FAKTÖR V LEİDEN VEYA PROTROMBİN HOMOZİGOT MUTASYONU TAŞIYAN ÇOCUKLARIN KLİNİK BULGULARI

Tekin Aksu[1], Nazlı Seçgen[2], Fatma Gümrük[1], Selin Aytaç Eyüpoğlu[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-93 **Referans Numarası: 14**

OTOLOG NAKİL SONRASI GEÇ DÖNEMDE EŞ ZAMANLI SANTRAL SİNİR SİSTEM VE PLEVRA TUTULUMLUYLA RELAPS EDEN MULTİPL MİYELOM

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Damlanur Sakız[3], İpek Yönal Hindilerden[2], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Patoloji Kliniği

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-94 **Referans Numarası: 257**

PRİMER HEPATİK LENFOMANIN TANI VE TEDAVİ SÜRECİ; OLGU SUNUMU

Eldane Memmedova[1], Burak Öztürk[2], Şevval Öztüfekçi[1], Sevinj Sadigova[1], Mustafa Baydar[3], Ali Ünal[3]
[1]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı / Kayseri, Türkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-95 **Referans Numarası: 133**

MULTİPL MYELOMDA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW) PROGNOSTİK ÖNEMİ

Elif Yiğit Ayhan[1], Fahir Özkalemkaş[2], Bedrettin Orhan[2], İbrahim Ethem Pınar[2], Vildan Özkocaman[2]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-96 **Referans Numarası: 321**

MULTİPL MİYELOM OLGUSUNDA POMALİDOMİDE BAĞLI NADİR BİR YAN ETKİ; RETİNAL ÖDEM

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-97 **Referans Numarası: 27**

RELAPS REFRAKTER MULTİPL MİYELOMDA DARATUMUMAB TEMELLİ TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-98 **Referans Numarası: 483**

MEMENİN BURKİTT LENFOMA OLGUSU

Özlem Beyler[1], Öznur Yıldırım[2], Cengiz Demir[1]
[1]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji
[2]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-99 **Referans Numarası: 484**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA EMPİRİK KOLİSTİN KULLANIMI SONUCU ETKLİYOR MU? TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cumali Yalçın[1], Fahir Özkalemkaş[1], Tuba Ersal[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Güllü Koca[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Merve Akyol[2], Rıdvan Ali[1], Vildan Özkocaman[1]
[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-100 **Referans Numarası: 192**

POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI HASTALARDA ELEKTROKARDİYOGRAFİK VE EKOKARDİYOGRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bahattin Engin Kaya[1], Sinan Demircioğlu[2], Atakan Tekinalp[2], Ahmet Lütfi Sertdemir[3], Mustafa Çağrı Ergün[1], Ali Kürşat Tuna[1], Şerif Ahmet Kandemir[3], Abdullah İçli[3], Özcan Çeneli[2]
[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-101 **Referans Numarası: 486**

LÖSEMİ TEDAVİSİNDE GELİŞEN BAŞ AĞRISININ İKİ NEDENİ: ASEPTİK MENENJİT VE BEYİN ABSESİ

Özgür Cartı[1], Yusuf Ziya Aral[1], Soner Sertan Kara[2], Mediha Akcan[1], Yasemin Işık Balcı[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-103 **Referans Numarası: 193**

PRİMER HEPATİK LENFOMANIN TANI VE TEDAVİ SÜRECİ; OLGU SUNUMU

Eldane Memmedova[1], Neslihan Mandalcı Şanlı [2], Gülşah Akyol [2], Kamil Fidan [2], Mustafa Baydar[2], Muzaffer Keklik [2], Burak Öztürk [3], Ali Ünal [2]
[1]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-104 **Referans Numarası: 395**

HEKSOKİNAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI HEMOLİTİK ANEMİ VE UZUN QT SENDROMU OLGULARI

Tekin Aksu[1], Selin Aytaç Eyüpoğlu[1], Burçak Kurucu[2], Fatma Gül Ersan[3], Sinem Nur Selçuk[4], Fatma Gümrük[1]
[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı
[2]SBÜ Ankara Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği
[3]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-105 **Referans Numarası: 489**

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA LÖKOSİTAFEREZ İŞLEMİNİN HASTALARIN YAŞAM KALİTESİ, ANKSİYETE-DEPRESYON DURUMLARINA OLAN ETKİSİ

Selda Kahraman[1], Fatih Saygılı[2], Emre Gerçeker[2], Hakan Yüceyar[2], Evren Özdemir[1]
[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji
[2]Medicana İzmir Hastanesi, Gastroenteroloji

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-106 **Referans Numarası: 260**

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN PRİMER İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Öktem[1], Tayfur Toptaş[2], Işık Atagündüz[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2], Tarık Ercan[3], Özen Dedeoğlu [4], Asu Fergün Yılmaz[2]
[1]İzmit Seka Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-107 **Referans Numarası: 490**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TANISAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kübra Gündüz[1], Ender Coşkunpınar[1], Simge Erdem[2], Mustafa Nuri Yenerel[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-108 **Referans Numarası: 491**

ROMATOLOJİK HASTALIK TETKİKİ ESNASINDA, DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA TRANSFORME OLMUŞ FOLİKÜLER LENFOMA OLGUSU

Gülçin Çelebi[1], Aysucan Gümüş[1], Hande Dik[1], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[1], Soner Duman[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-109 **Referans Numarası: 492**

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ BİR OLGUDA, ALLO-KHN SONRASI DİRENÇLİ AKUT GASTROİNTESTİNAL GVHD VE TMA TEDAVİSİNDE MULTİ-AJAN DENEYİMİ

Bedrettin Orhan[1], Vildan Özkocaman[1], Lalenur Yaşartürk[2], Öznur Kalkan[2], Tuba Ersal[1], Rıdvan Ali[1], Fahir Özkalemkaş[1]
[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilimdalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-110 **Referans Numarası: 15**

YAŞLI AKUT B LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTASINDA INOTUZUMAB-MİNİ HYPERCVD DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-111 **Referans Numarası: 194**

YÜKSEK IGG M PROTEİNİ İLE GELEN MULTİPLE MYELOM OLGUSUNDA BORTEZOMİB TEDAVİSİ SONRASI FLARE SENDROMU

Aylin Karataş[1], Boran Yavuz[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Merve Kakcı[1], Ömer Şeker[1], İnci Alacacıoğlu[1], Fatih Demirkan[1], Güner Hayri Özsan[1]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-112 **Referans Numarası: 261**

YABANİ ARI ZEHİRİ MİYELOİD BLASTİK HÜCRELER ÜZERİNE ETKİLİDİR

Ali Zahit Bolaman[1], Rahmi Çetinkaya[1], Canan Hazır[2], Selçuk Hazır[2], İrfan Yavaşoğlu[2]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen Fakültesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-113 **Referans Numarası: 493**

HİPERKALSEMİ ETYOLOJİSİNDE MULTİPL MYELOM VE PRİMER HİPERPARATROİDİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Hasan Mücahit Özbaş[1], Oğuz Dikbaş[1], Esma Çınar[2], Ayşe Karaibrahim[1], İrem Asuman Koçak[1], Ali Aktekin[3], Demet Şengül[2], Emsal Aydın[4]
[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
[4]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-114 **Referans Numarası: 397**

NADİR BİR FUNGEMİ: AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI BİR HASTADA LOMENTOSPORA PROLİFİKANS İLİŞKİLİ MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU

Ezgi Bulut[1], Ufuk Demirci[2], Elif G. Ümit[2], Burak Günay[3], Serdar Solak[3], Ahmet Muzaffer Demir[2]
[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-115 **Referans Numarası: 8**

MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEKLİ YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ SONRASI İKSAZOMİB İDAMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-116 **Referans Numarası: 323**

SAĞLIKLI DONÖRDE PLERİXAFOR KULLANIMI

Selda Kahraman[1], Deniz Berk Özdemir[1], Ezgi Burko[1], Ece Uzun[1], Evren Özdemir[1]
[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Pediatrik Akut Lösemiler

P-117 **Referans Numarası: 496**

ÇOCUKLUK ÇAĞI B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE NADİR BİR GEN DEĞİŞİMİ; ATM (11Q22.3) DELESYONU: İKİ OLGU SUNUMU

Tuğba Belgemen-özer[1], Mustafa Güneş[2], Filiz Özen[2]
[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-118 **Referans Numarası: 497**

ALK NEGATİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMADA UZUN SÜRE PRALATREKSAT DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ[1], Denis Bozer[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Güray Saydam[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Pediatrik Akut Lösemiler

P-119 **Referans Numarası: 498**

ÇOCUKLUK ÇAĞI B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE NADİR BİR GEN DEĞİŞİMİ; CDKN2A DELESYONU: OLGU SUNUMU

Tuğba Belgemen-özer[1], Mustafa Güneş[2], Filiz Özen[2]
[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-120 **Referans Numarası: 636**

GLANZMAN TROMBASTENİLİ HASTADA BATIN İÇİ KANAMA VE CERRAHİ YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[1]
[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-121 **Referans Numarası: 9**

İLK TANIDA YOK OLAN SAFRA KANALI SENDROMUYLA PREZENTE HODGKİN LENFOMADA LİPOZOMAL AMFOTERİSİN B İLE KOLESTATİK HEPATİT

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Erişkin Akut Lösemiler

P-122 **Referans Numarası: 197**

ALL İZOLE SSS NÜKSÜ CERRAHİ SONRASI FARK EDİLEN İZOLE SSS NÜKSÜ

Haşim Atakan Erol[1], Hayrunisa Albayrak[1], Emel Merve Yenihayat[1], Merve Gökçen Polat[1], Ayfer Gedük[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Aygül Memmedova[2]
[1]Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Kliniği
[2]Nahçivan Diagnostica Tedavi Merkezi

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-123 **Referans Numarası: 501**

KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONLARINDA MEMBRAN FİLTRASYON YÖNTEMİ KULLANILABİLİR Mİ?

Fatma Aksoy Khurami[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Selver Kurt[2], Ayşe Çiğdem Sivrice[3]
[1]Isparta Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü
[2]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[3]Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-124 **Referans Numarası: 325**

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PROFİLAKSİSİNDE FOLİNİK ASİTİN, METOTREKSAT İLİŞKİLİ MUKOZİT SIKLIĞINA ETKİSİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bahar Sevgili[1], Ajda Güneş[1], Mehmet Dokumacı[2], Denis Sabriye Bozer[1], Tural Pashayev[1], Betül Kübra Tüzün[1], Nur Soyer[1], Güray Saydam[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-125 **Referans Numarası: 200**

HEDEFE YÖNELİK AJANLAR İLE TEDAVİ EDİLEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN SURVİYE ETKİSİ

Nurhan Seda Jeral[1], Ahmet Akmercan[2], Derya Demirtaş[3], Ahmet Mert Yanık[3], Tayfur Toptaş[3], Işık Atagündüz[3], Tülin Fıratlı Tuğlular[3], Asu Fergün Yılmaz[3]
[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-126 **Referans Numarası: 201**

POLİSİTEMİA VERA HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN SURVİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Çağla Eyüpler Akmercan[1], Ahmet Akmercan[2], Tayfur Toptaş[3], Işık Atagündüz[3], Tarık Ercan[4], Özen Dedeoğlu[5], Ayşe Tülin Tuğlular[3], Asu Fergün Yılmaz[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2.abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi,iç Hastalıkları
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,genel Cerrahi Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Bilim Dalı
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-127 **Referans Numarası: 82**

TALASEMİM VAR. FAKAT KANIM YÜKSEK!

Memiş Hilmi Atay[1]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-128 **Referans Numarası: 202**

TESADÜFEN TANI ALAN PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI HEMOLİTİK ANEMİ

Gözde Demir [1], Dilek Keskin[2]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-129 **Referans Numarası: 326**

YENİ TANI KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TEDAVİ YANIT DURUMU: MCV YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[2], Atakan Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[2]

[1]Aydın Devlet Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-130 **Referans Numarası: 203**

CVID: BEKLENEN KOMPLİKASYON İLE GELEN TANI

Ahsen Nur Durukan[1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu [1]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

P-131 **Referans Numarası: 269**

YAŞLI VE KIRILGAN AML TANILI HASTALARIN TEDAVİSİNDE VENETOKLAKS'IN YERİ

Eray Arslan[1]

[1]SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-132 **Referans Numarası: 327**

RİCHTER TRANSFORMASYONU İLE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA GELİŞEN BİR OLGU

Kübra Yel Uygun[1], Hatice Zeynep Dikici[1], Atakan Tekinalp[1], Sinan Demircioğu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-133 **Referans Numarası: 83**

RELAPS REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA POLATUZUMAB VEDOTİN, RİTUKSİMAB VE BENDAMUSTİN KOMBİNASYONU

Mehmet Sinan Dal[1], Bahar Uncu Ulu[1], Ant Uzay[2], Olga Meltem Akay[3], Sevgi Beşışık[4], Mustafa Nuri Yenerel[4], Serhat Çelik[5], Leylagül Kaynar[6], Orhan Kemal Yücel[7], Burak Deveci[8], Mehmet Sönmez[9], Özgür Mehtap[10], Hüseyin Saffet Beköz[6], Cenk Sunu[11], Ozan Salim[7], Turgay Ulaş[12], Sami Kartı[2], Fevzi Altuntaş[1, 13], Burhan Ferhanoğlu[14], Tülin Fırat Tuğlular[15]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Bölümü
[2]Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Hematoloji Bölümü
[4]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[6]İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[7]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[8]Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
[9]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[10]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[11]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[12]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[13]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[14]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Hematoloji Bölümü ve V.K.V. Amerikan Hastanesi
[15]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

Erişkin Akut Lösemiler

P-134 **Referans Numarası: 40**

TÜMÖR LİZİS SENDROMU İLE PRESENTE OLAN B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VAKASI

Ali Doğan[1], Ramazan Esen[1], Narin Yıldırım Doğan[2], Musa Çintay[1], Ferdi Cihangir Kanbay[1]

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van;
[2]Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Van

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-135 **Referans Numarası: 205**

SARKOİDOZA EŞLİK EDEN BİR T HÜCREDEN ZENGİN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Zeynep Bektaş[1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu[1], Çiğdem Özdemir[3]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Afsü Patoloji Anabilim Dalı

Pediatrik Akut Lösemiler

P-136 **Referans Numarası: 139**

AKUT LİMFOBLAST LÖSEMİDE(ALL) KEMOTERAPİ SIRASINDA POSTERİOR REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SİNDROMU(PRES) GELİŞEN OLGU SUNUMU.

Sevil Celilova[1], Firengiz Nezerli[1], Şebnem Veliyeva[1], Valeh Hüseynov[1]

[1]Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezi, Azerbaycan.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-138 **Referans Numarası: 31**

EŞ ZAMANLI TANI ALAN PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNURİ VE SİNSİ MULTİPL MİYELOM: OLGU SUNUMU

Tarık Ercan[1], Aslı Yüksel Öztürkmen[2], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği
[2]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

Pediatrik Akut Lösemiler

P-139 **Referans Numarası: 141**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA TÜM EKZOM DİZİLEME (TED) İLE YATKINLIK GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gizem Senturk Onder[1,2], Özkan Özdemir[2,3], Ömer Doğru [4], Seda Aras [4], Ufuk Amanvermez[1,2], Uğur Özbek [2,5], Nihat Buğra Ağaoğlu[6], Özden Hatırnaz Ng [1,2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare) İstanbul
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Anabilim Dalı., İstanbul
[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. İstanbul, Türkiye
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı., İstanbul

Pediatrik Akut Lösemiler

P-140 **Referans Numarası: 508**

AKUT EPİGLOTTİT TABLOSU İLE BAŞVURUP AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALAN ADOLESAN OLGU

İlknur Akansu[1], Şebnem Yılmaz[2], Özlem Tüfekçi[2], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-141 **Referans Numarası: 509**

EDİNSEL FAKTÖR V EKSİKLİĞİ TANILI HASTA SPONTAN KORONER ARTER DİSEKSİYONU VE HEMOFİLİ PROFİLAKSİSİ

Serkan Ünal[1], Mustafa Yaşan[1]

[1]Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-142 **Referans Numarası: 403**

GEÇ RELAPS SAÇAKLI HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU: OLGU SUNUMU

Ahmet Doğan[1], Abdi İbrahim Sönmez[2], Vahap Okan[2]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-143 **Referans Numarası: 510**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA TEK MERKEZ MOLNUPİRAVİR DENEYİMİ

Hayrunnisa Albayrak[1], Merve Gökçen Polat[1], Emel Merve Yenihayat[1], Haşim Atakan Erol[1], Ayfer Gedük[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-144 **Referans Numarası: 206**

SOĞUK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ VE RASLANTISAL OLARAK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM SAPTANAN BİR OLGU

Hüseyin Döngelli[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-145 **Referans Numarası: 511**

KANLI GÖZYAŞI (HEMOLAKRİ) İLE BAŞVURAN ADOLESAN BİR KIZ OLGU

Ayşen Hazal Buran[2], Özlem Tüfekçi[1], Şebnem Yılmaz[1], Hale Ören[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

P-146 **Referans Numarası: 142**

AKUT MİYELOİD VE LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA DİYABETES MELLİTUS'UN PROGNOSTİK DEĞERİ: TEK MERKEZ ÇALIŞMA

İstemi Serin[1], Sema Yumrutepe[2], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-147 **Referans Numarası: 272**

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE İMATİNİB TEDAVİSİ SONUÇLARI

Nevin Alayvaz Aslan[1], Özde Elver[1], Nil Güler[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-148 **Referans Numarası: 353**

EPSTEİN-BARR VİRUSU İLİŞKİLİ HEMOFAGOSİTİK SENDROM

Merve Karaosmanoğlu [1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu[1]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-150 **Referans Numarası: 274**

KEMİK İLİĞİ TUTULUMLU, HEMATOLOJİK MALİGNİTEYE BENZEYEN, HÜCRESEL KANNİBALİZMİN EŞLİK ETTİĞİ METASTATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖR VAKASI

Veysel Erol[1], Nevin Alayvaz Aslan[1], Nil Güler[1], Erhan Uğurlu[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Erişkin Akut Lösemiler

P-151 **Referans Numarası: 513**

ÇOK ENDER BİR OLGU: MULTİPLE OSTEOLİTİK KEMİK LEZYONU İLE PREZENTE OLAN ERİŞKİN B-ALL OLGUSU

Nurcan Alhan[1], Sertaç Vurğun[1], Ece Vural[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-152 **Referans Numarası: 143**

DEMİR ALERJİSİNDE HIZLI VE GÜVENİLİR BİR DESENSİTİZASYON PROTOKOLÜ: OLGU SERİSİ

Seda Mersin[1], Merve Erkoç[1]

[1]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji, Gaziantep

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-153 **Referans Numarası: 328**

RELAPS / REFRAKTER AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARI

Hatice Fırat Başaranoğlu[1], Aydan Akdeniz[1]

[1]Mersin Üniversitesi Hastanesi

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-155 **Referans Numarası: 408**

PRİMER AMİLOİDOZ TANILI HASTADA DARATUMOMAB ETKİNLİĞİ

Selda Kahraman[1], Evren Özdemir[1]

[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-156 **Referans Numarası: 516**

BACAK VE İMPLANT OLMADAN MEME TUTULUMUYLA PREZENTE OLAN SİSTEMİK ALK POZİTİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA

Elif Sakcı[1], Simge Erdem[1], Berk Andaç[2], Sevgi Kalayoğlu-beşışık[1]
[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-157 **Referans Numarası: 517**

DEMİR TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ: IRIDA TANISI ALAN İKİ KARDEŞ

Yeter Düzenli Kar[1], Nilgün Eroğlu[1], Başak Göğüş[2], Muhsin Elmas[2], İbrahim Eker[1]
[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-158 **Referans Numarası: 210**

SPONTAN EKİMOZ NEDENİYLE HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seda Yılmaz[1], Rafiye Çiftçiler[1], Mikail Dağ[2]
[1]Erişkin Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya
[2]İç Hastalıkları Kliniği, Konya Şehir Hastanesi, Konya

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-159 **Referans Numarası: 520**

PERİFERİK-KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMADA ALIŞILMIŞIN DIŞINDA BRENTUKSİMAB VEDOTİN KULANIMI VE KLİNİK YANITI ;OLGU SUNUMU

Esra Nur Durmazer[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Nur Akad Soyer[2], Güray Saydam[2]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-160 **Referans Numarası: 145**

KİTLESEL LEZYONLARLA LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ ZEMİNİNDE GELİŞEN LANGERHANS HÜCRELİ SARKOM

Simge Erdem[1], Elif Sakçı[1], Ceren Yazkaç[2], Gülçin Yeğen[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]
[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-161 **Referans Numarası: 523**

ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA ALLOJENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Funda Tekkeşin[1], Suar Çakı Kılıç[1], Begüm Şirin Koç[1], Selime Aydoğdu[1], Dilek Ece[1]
[1]SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-162 **Referans Numarası: 147**

BÜYÜK KİTLELER İLE PREZENTE OLAN CASTLEMAN HASTALIĞINDA TAM YANIT

Yıldız İpek[1], Güven Yılmaz[1]
[1]İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-163 **Referans Numarası: 524**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA HİPOMETİLE EDİCİ AJAN TEDAVİSİNE VENETOKLAKS EKLENMESİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Yasemin Özgür[1], Yusuf Ulusoy[1], Öykü Arslan[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Nurcan Özbaş Kaygusuz[1], Mehmet Günhan Tekin[1], Emel Bostan[1], Fatma Aktaş Yağcı[2], Mesut Ayer[1]
[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-164 **Referans Numarası: 622**

AKUT MYELOİD LÖSEMİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN OLGUDA DİKKATE ALINMASI GEREKEN YENİ BİR PATOJEN: ELIZABETHKINGIA ANOPHELIS

Taner Tan[1], Hakan Kalyon[1], Şirin Şahin Tırnova[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1]
[1]Koç Üni Tıp Fakültesi Hastanesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-165 **Referans Numarası: 10**

BOSUTİNİB İLİŞKİLİ DERMATOLOJİK YAN ETKİ YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-166 **Referans Numarası: 529**

SARS-COV-2 AŞILAMASI SONRASI GELİŞEN İNME ATAKLARI İLE TANI KONULMUŞ İMMUN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Beyza Oluk[1], Simge Erdem[1], Nigar Taghiyeva[1], Ayşe Merve Kırkoğlu[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-167 **Referans Numarası: 29**

TRANSAMİNİTİS İLE BAŞVURAN YENİ TANI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Aysu Okumuş[1], İnci Alacacıoğlu[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-168 **Referans Numarası: 530**

MULTİPL MYELOM'DA UZUN YAŞAM SÜRESİNE SAHİP HASTALARIN KISA YAŞAM SÜRESİNE SAHİP HASTALARLA KIYASLANMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İsmail Eray Aygün[1], İnci Alacacıoğlu[2], Fatih Demirkan[2], Boran Yavuz[2], Aylin Fatma Karataş[2], Elçin Erdoğan Yücel[2], Özcan Uzun[3], Güner Hayri Özsan[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-169 **Referans Numarası: 331**

AZASİTİDİN İLE REMİSYONDA ANJİOİMMUNOBLASTİK T-HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Özde Elver[1], İsmail Can Kendir[1], Nevin Alayvaz Aslan[1], Nil Güler[1]
[1]Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; Denizli, Türkiye

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-170 **Referans Numarası: 412**

KRONİK MYELOPROLİFERATİF HASTALIK OLGULARINDA EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI SIKLIĞI: RETROSPEKTİF ANALİZ

Beyza Soylu Uslu[1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu[1], Ömür Tabak[1]
[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-171 **Referans Numarası: 413**

DEL17P13.1 POZİTİF TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ

Dilek Keskin[1], Gülseren Erkoca Göktolga[2], Esra Sert [3], Mustafa Nuri Yenerel[4]
[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı
[3]İü, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Akım Sitometri Laboratuvarı
[4]İü, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-172 **Referans Numarası: 536**

AKUT MYLEOİD LÖSEMİ OLGUSUNDA TETRAPLÖİDİ

Merve Kakcı[1], Ömer Şeker[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Eda Çalışkan Yıldırım[3], İnci Alacacıoğlu[1], Hayri Güner Özsan[1], Fatih Demirkan[1], Oğuz Altungöz[2]
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-173 **Referans Numarası: 151**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI ÇOCUKLARDA YOĞUN KEMOTERAPİ SIRASINDA GÖZLENEN AKUT KOMPLİKASYONLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ülkü Miray Yıldırım[1], Funda Tekkesşin[1], Fikret Asarcıklı[1], Begüm Şirin Koç[1], Selime Aydoğdu[1], Suar Çakı Kılıç[1]
[1]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-174 **Referans Numarası: 538**

REKOMBİNANT ADENOZİN DEAMİNAZ ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ İLE İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN ÜÇ OLGU

Dilek Kaçar[1], Özlem Arman Bilir[1], Melek Işık[1], Zeliha Güzelküçük[1], Turan Bayhan[1], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Ayşe Metin[2], Neşe Yaralı[1], Namık Yaşar Özbek[1]
[1]Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği
[2]Ankara Şehir Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-175 **Referans Numarası: 94**

D-DİMER, PROTROMBİN FRAGMANI F1+2 VE TROMBİN ANTİTROMBİN KOMPLEKSİ GİBİ TROMBİN ÜRETİM PARAMETRELERİ VE BİYOBELİRTEÇLER.

Priya Ray[1], Bulent Kantarcioglu[2], Fakiha Siddiqui[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]
[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa.
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-176 **Referans Numarası: 539**

TÜRKİYE'DEN BİLDİRİLEN İLK HEMOGLOBİN SAN DIEGO OLGUSUNUN SON BEŞ YILI

Serkan Ünal[1], Sinem Burcu Kocaer[2]
[1]Kastamonu Eğiyim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Kastamonu Eğiyim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-177 **Referans Numarası: 152**

NÖROFİBROMATOZİS 1 VE HODGKİN LENFOMA: VAKA SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Ülkü Miray Yıldırım[1], Rejin Kebudi[1], Gülçin Yeğen[2], Hüseyin Saffet Beköz[3], Leylagül Kaynar[3]
[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bölümü

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-178 **Referans Numarası: 540**

İNTENSİF TEDAVİ VERİLEMEYEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA VENETOKLAKS TEDAVİSİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Soykan Biçim[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Ahmet Kaya[1], Emine Hidayet[1], Salih Cırık[1]
[1]İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erşkin Hematoloji Kliniği

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-179 **Referans Numarası: 541**

GENÇ BİR HASTADA MONOKLONAL B LENFOSİTOZA EŞLİK EDEN SMALL LENFOSİTİK LENFOMA: OLGU SUNUMU

Ceyda Özçelik Şengöz[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[2], Emre Aksu[1], Merve Kestane[1], Derya Selim Batur[3], Nergiz Erkut[1], Özlen Bektaş[1], Mehmet Sönmez[1]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-180 **Referans Numarası: 37**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Ekinci[1], Ali Doğan[2]
[1]Medicana İnternational İstanbul Hastanesi, Kök Hücre Nakil Ünitesi
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-181 **Referans Numarası: 543**

POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARDA METABOLİK SENDROM GÖRÜLME SIKLIĞI

Cem Selim[1], Buğra Sağlam[1], Murat Çınarsoy[1]
[1]Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-182 **Referans Numarası: 95**

TROMBOFİLİ TARAMASI YAPILAN HASTALARDA TARAMA ENDİKASYONU VE SONUÇLARIN LİTERATÜR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Aşir Eren Seven[1], Murat Yıldırım[2], Deniz Torun[3], İlker Taşçı[1]
[1]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Genetik Anabilim Dalı.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-183 **Referans Numarası: 357**

NADİR BİR VAKA PROSTAT LENFOMASI OLGU SUNUMU

Sena Beyazyıldırım Besli[1], Burcu Altındağ Avcı[1], Seval Akpınar[1], Burhan Turgut[1]
[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-184 **Referans Numarası: 545**

OLGU SUNUMU

İlkan Şanlı[1], Benginur Sökmen[1], Yusuf Ulusoy[1], Öykü Arslan[1], Mehmet Günhan Tekin[1], Yasemin Özgür[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-185 **Referans Numarası: 334**

ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMATOLOJİK KANSERLERE YATKINLIĞIN KLİNİK EKZOM DİZİLEME İLE AYDINLATILMASI

Ufuk Amanvermez[1, 2], Gizem Şentürk[2, 3], Cengiz Canpolat[4], Büşra Ünal[5], Uğur Özbek[2, 6], Özkan Özdemir[2, 7], Nihat Buğra Ağaoğlu[5], Özden Hatırnaz Ng[2, 3]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genom Çalışmaları Tezli Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare) İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Onkoloji ve Hematolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye
[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-186 **Referans Numarası: 416**

AKIM SİTOMETRİDE DÜŞÜK PERFORİN EKSPRESYONU GÖSTERİLMESİ İLE TANISINI ALMIŞ AİLEVİ HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ TİP-2 VAKASI

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Elife Çoban[2], Şule Haskoloğlu[3], Talia İleri[1], Melek Yaman Ortaköylü[1], Yasemin Ülger[4], Nükhet Yürür Kutlay[4], Figen Doğu[3], Elif İnce[1], Aydan İkincioğulları[3], Mehmet Ertem[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabili Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-187 **Referans Numarası: 215**

İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİ PURPURALI GEBEDE DOĞUM YÖNETİMİ

Hüseyin Avni Solgun[1], Sleva Solgun[1], Duygu Yıdırgan Özkorucu[1], Özlem Terzi[1], Ali Ayçiçek[1], İbrahim Polat[1]

[1]SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Hemtolojisi ve Onkolojisi Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-188 **Referans Numarası: 96**

BURKİTT LENFOMANIN 10 YILLIK REMİSYONUNDAN SONRA PLAZMABLASTİK LENFOMA TANISI ALAN NADİR BİR OLGU VE BAŞARILI YÖNETİMİ

Simge Erdem[1], Elif Sakçı[1], Berk Andaç[2], Rejin Kebudi[3], Gülçin Yeğen[4], Sevgi Kalayoğlu-beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-189 **Referans Numarası: 216**

NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK OLARAK MYELOFİBROZ VE MULTİPL MYELOM BİRLİKTELİĞİ

Murat Çınarsoy[1], Buğra Sağlam[1], Cem Selim[1]

[1]Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-190 **Referans Numarası: 548**

TROMBOSİT SATELLİTİZMİNE BAĞLI BİR YALANCI TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Sinem Başak Tan Öksüz[1], Nejat Emre Öksüz[1], Ekin Kırcalı[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-191 **Referans Numarası: 335**

EKSTRAMEDÜLLER AKCİĞER PLAZMOSİTOM OLGUSU: OLGU SUNUMU

Abdi İbrahim Sönmez[1], Handan Haydaroğlu Şahin[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-192 **Referans Numarası: 417**

KAFA İÇİ KANAMA VE SİNÜS VEN TROMBOZU GELİŞEN DOĞUMSAL FAKTÖR X EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU

Metban Mastanzade[1], Ahmet Kılınç[2], Alper Koç[1], Muhlis Cem Ar[3]

[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-193 **Referans Numarası: 279**

RELAPS/ REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA KURTARMA TEDAVİSİ OLARAK BRENTUKSİMAB VEDOTİN KEMOTERAPİ KOMBİNASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ramazan Erdem[1], Fatma Aykaş[1], Gülay Çetin[1], Erdal Kurtoğlu[2], Volkan Karakuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Şişli Kolan İnternational Hospital

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-194 **Referans Numarası: 38**

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARI TAKLİT EDEN SİFİLİZ OLGULARI

Seda Yılmaz[1]

[1]Konya Şehir Hastanesi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-195 **Referans Numarası: 552**

MUKORMİKOZ (ZİGOMİKOZ): HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ 23 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Emine Hidayet[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Soykan Biçim[1], Ahmet Kaya[1], Salih Cırık[1], Süleyman Arslan[1], Burak Yanager[2], Fatma Hilal Yağın[3], Ahmet Sarıcı[4]

[1]İnönü Üniversitesi Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği
[3]İnönü Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü
[4]Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-196 **Referans Numarası: 280**

APLASTİK ANEMİ TANISI OLAN HASTADA ANTİTİMOSİT GLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN SERUM HASTALIĞI OLGU SUNUMU

Nigar Abdullayeva[1], Damla Çağla Patır[1], Metehan Karakoç[2], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-197 **Referans Numarası: 336**

DİK TABLOSUYLA KENDİNİ GÖSTEREN AKUT LÖSEMİYİ TAKLİT EDEN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU

Ekin Kırcalı[1], Kübra Yel Uygun[2], Osman Yaşkıran[2], Sinan Demircioğlu[2]

[1]Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-198 **Referans Numarası: 97**

COVID-19'DA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Isha Patkar[1], Ahmed Kouta[2], Fakiha Siddiqui[2], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]
[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa.
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-199 **Referans Numarası: 281**

PULMONER EMBOLİDE GLİSEMİK GÖSTERGELER VE İLGİLİ BİYOBELİRTEÇLER.

Roumika Patil[1], Ahmed Kouta[2], Fakiha Siddiqui[2], Atul R Laddu[1], Bulent Kantarcioglu[2], Jawed Fareed[2]
[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-200 **Referans Numarası: 358**

METFORMİN PLAZMA HÜCRELERİ ÜZERİNDE ÖLDÜRÜCÜ ETKİYE SAHİPTİR

Ali Zahit Bolaman[1], Ersin Çakır[1], Rahmi Çetinkaya[2], Kemal Ergin[2], İrfan Yavaşoğlu[1]
[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Enstitüsü

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-201 **Referans Numarası: 98**

FAMILIAL EOZINOPOHILIA

Serkan Güven[1], Emine Öztürlk[2], Inci Alacacioglu[3]
[1]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi
[3]9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-202 **Referans Numarası: 217**

B12 VİTAMİNİ TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN ALERJİK REAKSİYON; OLGU SUNUMU

Atakan Tekinalp[1], Recep Dursun[2], Sinan Demircioğlu[1]
[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Konya

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-203 **Referans Numarası: 156**

DASATİNİB SONRASI KEMİK İLİĞİ HİPOPLAZİSİ GELİŞEN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Hatice Zeynep Dikici[1], Kübra Yel Uygun[1], Sinan Demircioğlu[1], Atakan Tekinalp[1], Özcan Çeneli[1]
[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-204 **Referans Numarası: 11**

GEBELİK İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİNİN NADİR SEBEBİ: KONJENİTAL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Gamze Türker[1], Melis Özyazganlar Kasapoğlu[1], Emrehan Yiğit[1], Eda Küçük[1], Eyyüp Akkaya[2], Aslı Yüksel Öztürkmen[2], Eren Arslan Davulcu[2], Emine Gültürk[2], Fehmi Hindilerden[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-205 **Referans Numarası: 558**

KLASİK HODGKİN LENFOMA VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA İÇERİKLİ KOMPOZİT LENFOMA: OLGU SUNUMU

Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Ceyda Özçelik Şengöz[2], Emre Aksu[2], Merve Kestane[2], Derya Selim Batur[3], Nergiz Erkut[2], Özlen Bektaş[2], Mehmet Sönmez[2]
[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-206 **Referans Numarası: 418**

UZUN ZAMAN SONRA POEMS SENDROMU İLE NÜKS EDEN MULTİPL MİYELOM TANILI HASTA VE ÇARPICI CİLT BULGULARI

Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Selim Yılmaz[2], Ayşe Mine Önenerk Men[3], Damla Ortaboz[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Deniz Özmen[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-207 **Referans Numarası: 286**

TEKRARLAYAN/DİRENÇLİ SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSUNDA İBRUTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN İNTRAKRANİYAL KANAMA

Vural Kıraç[1], Yaren Nisa Genç[2], Ege Mertoğlu[2], Jepbar Gulladyyev[3], Deniz Gören[4, 5], Mutlu Arat[5]
[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul
[4]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[5]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-208 **Referans Numarası: 560**

ARSENİK TRİOKSİT VE RETİNOİK ASİT İLE KÜR SAĞLANAN YÜKSEK RİSKLİ PEDİATRİK AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Selime Aydogdu[1], Funda Tekkeşin[1], Begüm Şirin Koç[1], Dilek Ece[1], Suar Çakı Kılıç[1]
[1]SBÜ, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-209 **Referans Numarası: 99**

YOĞUN KEMOTERAPİ İÇİN UYGUN OLMAYAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE VENETOKLAKS İÇERİKLİ KOMBİNASYON: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Asli Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-210 **Referans Numarası: 12**

YAŞAMI TEHDİT EDEN İNFÜZYON İLİŞKİLİ REAKSİYON GELİŞEN MORBİD OBEZ OLGUDA BAŞARILI SPLİT DOZ DARATUMUMAB DENEYİMİ

Fatma Aykaş[1], Volkan Karakuş[1], Ömür Gökmen Sevindik[2]
[1]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Medipol İstanbul Üniversitesi Hematoloji Bölümü

POSTER BİLDİRİLER

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-211 **Referans Numarası: 221**

EQUALITY+:EŞİTLİK ARTI " PROJESİ: GÖÇMENLERDE HEMOGLOBİNOPATİ: EĞİTİM, ÖNLEME, TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Duran Canatan[1], Joan Lluis Vives Corrons[2], Giorgio Piacentini[3], Fatih Kara[4], Başak Tezel[4], Aslıhan Ugur Külekci[4], Elena Krishnevskaya[2], Özlem Zümrüt[1], Zekiye Özdemir[1], Kemal Gürsoy[1], Gamze Kaymak[4], Giuseppe Millimaggi[3], Vincenzo De Sanctis [3]

[1]Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Hemoglobinopati Tanı Merkezi-antalya-türkiye
[2]Barselona Üniversitesi Josep Carreras Enstitüsü Barselona-ispanya
[3]Casa Di Quisisana Hastanesi Ferrara- İtalya 4 T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
[4]T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ankara- Türkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-212 **Referans Numarası: 564**

DEV PLAZMOSİTOM İLE BAŞVURAN RELAPS MULTİPL MYELOM OLGUSUNUN KARFİLZOMİB-SIKLOFOSFAMİD-DEKSAMETAZON İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Hasan Mücahit Özbaş[1], Esma Çınar[2], Birgül Tok[2], Ahmet Semih Yavuz[1], Alev Gül Baylan[1]

[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-213 **Referans Numarası: 290**

HEMOFAGOSİTİK SENDROM İLE SEYREDEN NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ OLGUSU: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Vural Kıraç[1], Deniz Gören[2, 3], Jepbar Gulladyyev[3], Mutlu Arat[4]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul
[4]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-215 **Referans Numarası: 567**

ÇOKLU LİTİK KEMİK LEZYONLARIYLA PREZENTE OLAN- HIZLI MORTAL SEYREDEN BURKİTT LENFOMA, VAKA SUNUMU

Ferda Can[1], Cemile Selimoğlu[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[2], İmdat Dilek[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-216 **Referans Numarası: 291**

APİKSABAN VE RİVAROKSABAN ARASINDAKİ FARKLAR BİR PAZARLAMA DEĞİŞİKLİĞİNİN POTANSİYEL SAĞLIK ETKİSİ –– BİLİMİN GÜCÜ VE HALKIN SESİ

Neha Koganti[1], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jeanine Walenga[2], Fakiha Siddiqui[2], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Hemostasis And Thrombosis Department, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-217 **Referans Numarası: 337**

ÜRİNER SİSTEM LENFOMALARI

Selda Kahraman[1], Taha Çetin[2], İlhan Hekimsoy[3], Özgür Çakmak[4], Fatma Seher Pehlivan[5], Evren Özdemir[1]

[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji
[2]Bozyaka Eah, Üroloji
[3]Medicana İzmir Hastanesi, Radyoloji
[4]Medicana İzmir Hastanesi, Üroloji
[5]Mikropatoloji Laboratuarı, İzmir

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-218 **Referans Numarası: 225**

YAŞLI HASTALARDA ANEMİ ETİYOLOJİSİNİN KESİTSEL BİR ANALİZİ

Büşra Tuğçe Akman[1], Deniz Arıca[1], Şahika Zeynep Akı[1], Mesut Buğra Hatipoğlu[2], Enes Arslanoğlu[2], Ebru Koca[1], Sema Karakuş[1]

[1]Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi,hematoloji Anabilim Dalı
[2]Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi,iç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-219 **Referans Numarası: 569**

LÖSEMİ KUTİS İLE BAŞVURAN AML OLGUSU; GENETİK İYİ RİSKLİ HASTA !

Ferda Can[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], İmdat Dilek[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-221 **Referans Numarası: 158**

GELİŞMİŞ OTOMATİK KAN SAYIM CİHAZININ KEMİK İLİĞİ HÜCRELERİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ROLÜ

Zühre Kaya[1], Serap Kirkiz[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Münci Yağcı[2], Ülker Koçak[1]

[1]Çocuk Hematoloji Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Erişkin Hematoloji Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-222 **Referans Numarası: 292**

COVID-19 VE AKUT ISKEMİK INME.

Isha Patkar[1], Rahdika Kulkarni[1], Sagar Garud[1], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-223 **Referans Numarası: 573**

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ İLE GELEN KARACİĞER TUTULUMLU T-ALL OLGUSU

Ferda Can[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[1], İmdat Dilek[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-224 **Referans Numarası: 293**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSUNDA GELİŞEN RİCHTER SENDROMUNA BAĞLI MALİGN HİPERKALSEMİ

Deniz Kayış[1], Gökhan Pektaş[2]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-225 **Referans Numarası: 423**

YAŞLI KML HASTALARINDA KOMORBİD HASTALIKLAR VE SAĞ KALIMA ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Turan Erkek[1], Yıldız İpek [1], Ayşe Nilgün Kul [1], Güven Yılmaz[1]

[1]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,hematoloji Bölümü

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-226 **Referans Numarası: 294**

LATİN AMERİKA'DA VTE İÇİN ASH YÖNERGELERİ.

Anaya Rege[1], Malvika Sawant[1], Roumika Patil[1], Atul R Laddu[1], Bulent Kantarcioglu[1], Jawed Fareed[1]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa.
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-227 **Referans Numarası: 160**

NEONATAL SEPSİSİ TAKLİT EDEN JUVENİL MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ; OLGU SUNUMU

Ayşen Türedi Yıldırım[1], Hülya Türkmen[1], Hüseyin Gülen[1]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-228 **Referans Numarası: 227**

NADİR VE TEDAVİSİ ZOR BİR VAKA BİLDİRİMİ: KOMPOZİT LENFOMA

Sinan Mersin[1], Özgür Mehtap[2]

[1]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-229 **Referans Numarası: 424**

ERİŞKİN YAŞTA LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZİS TANISI ALAN FARKLI ETYOLOJİLİ 2 KARDEŞ VAKA

Handan Çipil[1], Muhit Özcan[2], Işınsu Kuzu[3], Uğur Şahin[4], Seher Yüksel[3]

[1]Özel A Life Park Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
[4]Medicana İnternational Ankara

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-230 **Referans Numarası: 297**

DİRENÇLİ SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ-VARYANT OLGUDA, RİTUKSİMAB ARDINDAN BENDAMUSTİN TEDAVİSİ İLE UZUN SÜRELİ TAM YANIT

Burcu Altındağ Avcı[1], Seval Akpınar[1], Burhan Turgut[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-231 **Referans Numarası: 426**

İKİ VAKA NEDENİYLE KRONİK MYELOİD LÖSEMİ VE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ BİRLİKTELİĞİ

Elçin Erdoğan Yücel[1], Aylin Fatma Karataş[1], Boran Yavuz[1], Merve Kakçı[1], Ömer Şeker[1], İnci Alacacıoğlu[1], Bülent Ündar[1], Güner Hayri Özsan[1], Fatih Demirkan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-232 **Referans Numarası: 582**

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ TANILI HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM İLE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mayis Farajli[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-233 **Referans Numarası: 13**

RELAPS REFRAKTER TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİDE DÜŞÜK DOZ VEMURAFANİB DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-234 **Referans Numarası: 229**

ALL TEDAVİSİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN ATİPİK HÜS SENDROMU

Mert Uçar[1], Nihal Karadaş[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Can Balkan[1], Yeşim Aydınok[1], Kaan Kavaklı[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-235 **Referans Numarası: 589**

TEMOZOLOMİD İLİŞKİLİ APLASTİK ANEMİ: OLGU SUNUMU

Zeynep Tuğba Güven[1], Muzaffer Keklik[1], Celalettin Eroğlu[2], Özlem Canöz[3]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi,kayseri
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, Kayseri

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-236 **Referans Numarası: 230**

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE VENETOKLAKS: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Aytuğ Umut[2], Hüseyin İflazoğlu[2], Ufuk Demirci[1], Onur Kırkızlar[1], Elif Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediatrik Akut Lösemiler

P-237 **Referans Numarası: 432**

PREKÜRSÖR T-HÜCRELİ LENFOMA İLE AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ BİRLİKTELİĞİ

Çetin Timur[1], Bilge Atlı[1], Suat Hilal Ak[1], Nevin Yalman[1], Mustafa Asım Yörük[1], Tülay Zengin Kinet[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı

GİRİŞ:

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-238 **Referans Numarası: 591**

SAĞLIKLI DONÖRLERDE 4 GÜN GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖR UYGULAMASI YETERLİ KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU SAĞLAR, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Orhan Kemal Yücel[1], Ece Vural[1], Nurcan Alhan[1], Sertaç Vurgun[1], Ünal Ataş[1], Mustafa Serkan Alemdar[2], Mustafa Karaca[2], Utku Iltar[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-239 **Referans Numarası: 593**

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İLE KOMPLİKE VE TEDAVİYE DİRENÇLİ LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS OLGUSU

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Damla Ortaboz[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Uğur Uygunoğlu[3], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-240 **Referans Numarası: 231**

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE DOĞRUDAN ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLAN (DOAK) KULLANIMI; SİSTEMATİK DERLEME

Mehmet Baysal[1], Meltem Bayrak[2], Ahmet Emre Eşkazan[3]
[1]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi,hematoloji Bölümü, Bursa
[2]Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,çanakkale
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-241 **Referans Numarası: 103**

ALFA-1 ANTİTRİSPİN (AAT): AKUT LÖSEMİDE ROLU VAR MI?

Mehmet Hilmi Doğu[1], İstemi Serin[2], Berfin Özçelik[3], Yusuf Emre Akbulut[3], Mert Kantarcı[3], Ezgi Bektaş[3]
[1]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı., Hematoloji Bilim Dalı, Liv Hospital Ulus
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-242 **Referans Numarası: 232**

HEMATÜRİYLE ORTAYA ÇIKAN PEDİATRİK KML OLGUSU

Mert Uçar[1], Nihal Karadaş[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Yeşim Aydınok[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-243 **Referans Numarası: 104**

AİLEVİ KRONİK NÖTROFİLİK LÖSEMİ (KNL): VAKA SUNUMU

İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Burçak Demir[1], Hasan Göze[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Osman Yokuş[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-244 **Referans Numarası: 163**

PRİMER MEDİASTİNAL B HÜCRELİ LENFOMA TANILI OLGUDA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ NÜKSÜ: İBRUTİNİB İLE ELDE EDİLEN BAŞARI

Yusuf Emre Akbulut[1], İstemi Serin[2], Berfin Özçelik[1], Tahir Alper Cinli[2], Osman Yokuş[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-245 **Referans Numarası: 436**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE UZAMIŞ SARS COV2 PCR POZİTİFLİĞİ

Merih Reis Aras[1], Fatma Yılmaz[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Göknur Yapar Toros[2], İrfan Şencan[2], Murat Albayrak[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-246 **Referans Numarası: 54**

RELAPS HODGKİN LENFOMA İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: OLGU SUNUMU

İbrahim Halil Açar[1], Mehmet Ali Uçar[1]
[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-247 **Referans Numarası: 23**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA İDAME RİTUKSİMAB ALTINDA GELİŞEN OLASI GEÇ DÖNEM AKCİĞER HASARI

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-248 **Referans Numarası: 638**

KAN BAĞIŞI OKSİDATİF STRESE YOL AÇIYOR MU?

Soner Yılmaz[1], Dilek Gürlek Gökçebay[2], Mahbube Figen Aykut[3], Funda Eren[4], Salim Neşelioğlu[4], Özcan Erel[4]
[1]SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[2]SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniği
[3]SBÜ, Gülhane Eah, Bölge Kan Merkezi Müdürlüğü
[4]SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biokimya Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-249 **Referans Numarası: 285**

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ HALA YETİM BİR HASTALIK MI? TEK MERKEZ VERİLERİ İLE LHH HASTALARIMIZ

Deniz Gören[1,3], Vural Kıraç[2], Jepbar Gulladyyev[3], Aigul Zhantay[3], Mutlu Arat[4]
[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul
[4]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi,

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-250 **Referans Numarası: 641**

YENİ BİR TÜRK BİTKİSEL PREPARATIN HUVEC ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İN VİTRO OLARAK MOLEKÜLER DÜZEYDE ARAŞTIRILMASI VE FENOLİK BİLEŞEN ANALİZİ

F. Duygu Özel Demiralp[1], Seçil Karahisar Turan[2], Naşit İğci[3], Nejat Akar[4]
[1]Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[2]Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[3]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-edebiyat Fakültesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye
[4]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara, Türkiye

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022, ANTALYA

Konuşma Metinleri

Yeni Rehberler Eşliğinde Methemoglobinemi

Dr. Ali Fettah

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Methemoglobinemi, hemoglobin yapısındaki iki değerlikli demirin üç değerlikli demire okside olmasıyla oluşan, oksijen afinitesinin artması sonucu dokulara yeterli oksijen taşınamaması ile karakterize, nadir ve ciddi bir hastalıktır. Kalıtsal veya kazanılmış nedenlere bağlı gelişebilir ve kazanılmış sebepler daha sık görülür. Kazanılmış methemoglobinemi hemoglobin oksidasyonuna neden olan ilaç ve maddelere direk veya indirek olarak maruz kalınması sonucu oluşur. Methemoglobinemiye neden olan ilaçlar çeşitlidir ve sulfonamidler, lidokain, anilin deriveleri ve nitritler bu grupta yer alır. En sık neden olan ilaçlar ise benzokain ve lidokaindir. Bununla birlikte nitrat ve nitrit içeren sular ve gıdalar da methemoglobinemiye neden olabilir. Diğer taraftan CYB5R3 geninde görülen ve otozomal çekinik kalıtılan mutasyonlar ile globin genlerinde otozomal dominant kalıtılan mutasyonlar (Hemoglobin M) ise kalıtsal methemoglobinemiye neden olur. Sitokrom b5 redüktaz (CYB5R) enzimini kodlayan CYB5R3 geninde görülen biallelik mutasyonlar sonucu NADH sitokrom b5 redüktaz enzim eksikliği gelişir ve methemoglobinemiye neden olur. CYB5R enzim eksikliği 2 subtip ile sınıflandırılır. Tip 1 enzim eksikliği genellikle missens mutasyonlara bağlı olarak eritrositlerde stabil olmayan enzim üretilmesine neden olur. Tip 2 enzim eksikliği ise tüm dokularda düşük enzim aktivitesine sebep olan varyantlar sonucu gelişir ve lipid metabolizması ile nörolojik bozukluklar görülür. Daha nadir olarak mikrozomal sitokrom b5 enzimini kodlayan CYB5A geninde görülen biallelik mutasyonlar da kalıtsal methemoglobinemiye neden olur. Hastalarda methemoglobinemi ile birlikte ambiguous genitelya görülür. Kalıtsal methemoglobinemilerin diğer bir nadir nedeni ise alfa-globin (HBA1,HBA2), beta-globin (HBB) veya gamma-globin (HBG1, HBG2) genlerinde otozomal dominant varyantların sonucunda gelişen ve hemoglobin M olarak adlandırılan gruptur (Tablo 1).

Açıklanamayan siyanoz ve hipoksemi görüldüğünde methemoglobinemiden şüphelenilmelidir. Klinik tablo hafif semptomlardan ağır vakalara kadar değişkendir. Major klinik bulgular arasında siyanoz, solukluk, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, santral sinir sistemi depresyonu, metabolik asidoz, konvülsiyon, disritmi, koma ve ölüm yer alır. Klinik bulguların ciddiyeti methemoglobin (MetHb) düzeyi, MetHb düzeyinin artış hızı, MetHb'nin temizlenme süresi ve eşlik eden hastalıklar ile ilişkilidir (Tablo 2). Anemi, kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi hastalıklar ile beraber methemoglobineminin görülmesi methemoglobinemi semptomlarını ağırlaştırabilir.

Methemoglobinemi tanısında ve kalıtsal ile kazanılmış formların ayırıcı tanısında aile öyküsü, akrabalık durumu, çevresel toksik madde ile ilaç maruziyetinin sorgulanması önemlidir. Erişkin dönemde yeni başlayan siyanozun varlığı ile beraber ilaç ve toksik madde maruziyetinin olması kazanılmış methemoglobinemiyi düşündürür. Diğer taraftan tekrarlayan siyanoz öyküsü, kirli cilt rengi ile beraber mavi sklera görülmesi ve ailede benzer öykülerin olması da kalıtsal methemoglobinemi de görülür. Methemoglobineminin tanısında MetHb düzeyi ölçümü, hemoglobin elektroforezi, CYB5R enzim aktivitesi ve genotiplendirmesi tanıda kullanılan laboratuvar testlerdir.

Yenidoğan ve çocukluk dönemi methemoglobineminin tedavi yönetiminde; hastanın semptomatik olup olmadığı, methemoglobin düzeyi, methemoglobinemi nedeni ve

Tablo 1. Kazanılmış ve kalıtsal methemoglobinemi formları ve semptomları

Hastalık	*Geçiş*	*Semptomlar*	*Gen*	*Methemoglobin Düzeyi (%)*	*CYB5R aktivitesi*
İlaç maruziyeti	Kazanılmış	Siyanoz	-	Değişken	Normal
Methemoglobinemi, Tip1	OR	Doğumdan itibaren siyanoz	CYB5R3	20-30	Azalmış
Methemoglobinemi, Tip1	OR	Doğumdan itibaren siyanoz, Nörolojik Bozukluk	CYB5R3	8-40	Azalmış
Methemoglobinemi, Tip1	OR	Siyanoz,, 46,XY sekseül gelişim bozukluğu, Ambigous genitalya	CYB5A	12-19	Normal
Hemoglobin M	OD	Doğumdan veya HbF/A değişimden sonra görülen siyanoz, anemi	HBA1,HBA2, HBB, HBG1, HBG2	12-15	Normal
Stabil olmayan hemoglobin	OD	Siyanoz, anemi	HBA1,HBA2, HBB, HBG1, HBG2	Değişken	Normal

Tablo 2. Methemoglobineminin bulgu ve semptomları

MetHb Düzeyi	*Bulgular*	*Semptomlar*
< %10	Cilt renginde değişiklikler (gri, mavi, soluk görünüm) Düşük satürasyon ölçümü	Asemptomatik
%10-%30	Siyanoz, Koyu kahverengi kan görünümü	Asemptomatik/konfüyon
%30-%50	Dispne, sersemlik, senkop	Konfüzyon, göğüs ağrısı, çarpıntı, başağrısı, yorgunluk
%50-%70	Takipne, metabolik asidoz, disritmi, konvulzyon, deliryum, koma	Konfüzyon, göğüs ağrısı, çarpıntı, başağrısı, yorgunluk
>%70	Ciddi hipoksemi, ölüm	-

hipoksemi yapabilecek diğer hastalıkların eşlik edip etmemesi gibi birçok faktör gözden geçirilmelidir. Semptomatik olan ve hipoksemiye neden olan diğer hastalıkların eşlik ettiği durumlarda MetHb düzeyi %10-30 arasında tedavi edilmesi önerilmektedir. Kalıtsal methemoglobinemide ise daha yüksek MetHB düzeyleri tolere edilebilir ve MetHb düzeyi %30-40 seviyelerine ulaşana kadar asemptomatik olabilir. Diğer taraftan infantların CYB5R enzim aktivitesi erişkinlere göre daha düşüktür (Erişkinlerin enzim aktivitesinin %50-60'sı). Bununla birlikte infantlarda HbA ya göre MetHb oksidayonu daha kolay olan HbF daha yüksek oranlarda bulunur. Bu iki özellikten dolayı infantlar methemoglobinemi gelişmesi için yüksek riske sahiptirler ve kalıtsal ile kazanılmış formların ayırımında zorluklar yaşanır. Yenidoğan ve çocukluk döneminde görülen methemoglobinemi tedavisinde intravenöz hidrasyon ve oksijen desteği uygulanmalıdır. Bununla birlikte MetHb düzeyini düşürmek için birinci tedavi olarak metilen mavisi (MM), ikincil tedavi olarak da askorbik asit (AA) kullanılması önerilmektedir. MM 1-2 mg/kg (0,2 ml/kg -%1 solusyon) dozunda 3-5 dakikanın üzerinde infüzyon yapılarak uygulanmaktadır. MM oksidan olduğu için G6PD enzim eksikliği olanlarda hemolitik anemi gelişme riski vardır. Bu yüzden ideal olarak MM uygulamadan önce G6PD enzim düzeyi bakılması önerilmektedir. Eğer bir hastada G6PD enzim eksiliği varsa tedavide MM yerine AA kullanılması önerilmektedir. Askorbik asit MM temin edilemediği durumlarda alternetif bir ilaç olarak önerilmektedir. Ancak AA'nın MetHb düzeyini MM'ye göre daha yavaş düşürdüğü de akılda tutulmalıdır. Askorbik asit çocuklarda 0,5 gr, 12 saatte bir, 16 doz veya 1 gr, 4 saate bir, 8 doz olacak şekilde kullanılması önerilmektedir.

Erişkinlerde methemoglobinemi geliştiğinde semptomların durumu ve MetHb düzeyine göre hastalar irdelenmeli, presipite edici faktörler de tanımlanmalıdır. Asemptomatik olan veya hafif semptomu olan hastalarda oksijen desteği dışında tedavi önerilmemektedir. Semptomatik olan hastalarda MM 1-2 mg/kg dozunda uygulanmalı, 30 dakika içinde yanıt görülmeyenlerde MM 5,5 mg/kg dozuna kadar tekrar edilebilir. Yanıtı kötü olan hastalarda askorbik asitte tedaviye eklenebilir. İlk basamak tedaviye yanıt vermeyen hastalarda exchange transfüzyon ve hiperbarik oksijen tedavisi de önerilmektedir.

Gebelerde methemoglobinemi yönetimi multidisipliner olmalı ve hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir. Gebelik oksijen ihtiyacının yüksek olduğu fizyolojik bir durumdur. Gebelikte gelişen methemoglobinemi atakları hipoksiye neden olacağı için fetüste intrauterin gelişme geriliği, prematürite, kardiyak doku hasarı gibi morbiditelere sebep olabilmektedir. MM teratojenik olduğu için gebelerde MM uygulamasında hipoksi ile teratojenite riski arasındaki kar zarar hesabı iyi değerlendirilmeli ve tedavi buna göre uygulanmalıdır.

Methemoglobinemi gelişme riski olanlarda cerrahi işlemler kullanılan anestezik maddelerden dolayı risk oluşturmaktadır. Operasyon öncesi methemoglobinemiye neden olabilecek ilaçlar ve hipoksemiyi derinleştirebilecek ek hastalıklar dikkatlice değerlendirilmelidir. MetHb düzeyi yüksek olan veya daha önce methemoglobinemi atakları geçirme öyküsü olan yüksek riskli hastalara profilaktif MM tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte operasyon sırasında da ameliyathanede MM hazır olarak bulundurulmalıdır. Tüm hastalara anestezi uygulaması süresince oksijen desteği verilmelidir. MetHb düzeyi ve elektrokardiyogram monitorizasyonu yapılmalıdır. Cerrahi işlem sırasında ve sonrasında hipoksi bulgu

ve semptomları açısından hastalar yakın değerlendirilmelidir.

Kalıtsal methemoglobinemisi olan hastalara yaşam sitili önerileri anlatılmalıdır. Methemoglobinemi riski olan ilaç ve gıdalar hakkında bilgi verilmeli ve bunların kullanılmaması önerilmelidir. Diğer taraftan hastalar MetHB düzeyi artışında gelişebilecek nörolojik ve kardiyak semptomlar açısından bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak nadir olarak görülen ancak yaşamı tehdit edebilecek semptomlar geliştirebilen methemoglobineminin, yeni geliştirilen rehberler ışığında erken tanınması ve gerekli kişilerde tedavinin uygun bir şekilde yönetilmesi hayat kurtarıcı olacaktır.

Referanslar

1. Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, Russo R, Barcellini W, Fermo E, et al; SWG of red cell and iron of EHA and EuroBloodNet. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. Am J Hematol. 2021;96(12):1666-1678.
2. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, Barcellini W, Fermo E, Toldi G, et al. Summary of Joint European Hematology Association (EHA) and EuroBloodNet Recommendations on Diagnosis and Treatment of Methemoglobinemia. Hemasphere. 2021; 5(12):e660.
3. David SR, Sawal NS, Bin Hamzah MN, Rajabalaya R. The blood blues: A review on methemoglobinemia. J Pharmacol Pharmacother 2018;9:1-5.

Kardiyak Amiloidoz Tanı ve Tedavisi

Dr. Anıl Tombak
Mersin Üniversitesi, Mersin

Kardiyak amiloidoz, kalbin hücre dışı boşluğunda amiloid fibril birikiminin neden olduğu bir hastalıktır. Kardiyak belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir veya ekstrakardiyak amiloidoz belirtileri gösteren hastalarda tarama sonucunda teşhis edilebilir. En yaygın kardiyak amiloidoz tiplerinden ikisi, transtiretin amiloidoz (ATTR amiloidoz) ve hafif zincir amiloidozdur (AL amiloidoz).

1- **Transtiretin amiloidozu (ATTR amiloidozu) –** Transtiretin amiloidozu, normalde tiroid hormonu ve retinolü (A vitamini) taşımak için işlev gören karaciğer tarafından sentezlenen bir tetramerik protein olan transtiretinin yanlış katlanması ve birikmesinden kaynaklanır. ATTR amiloidozu ayrıca iki alt tipe ayrılabilir:

   a. Wild-tip amiloidoz (wtATTR amiloidoz) –Yanlış katlanmış wild tip (normal) transtiretin birikmesinden kaynaklanır.

   b. Kalıtsal amiloidoz (hATTR amiloidoz) – Transtiretin genindeki (TTR) gen mutasyonlarından kaynaklanır. Otozomal dominant geçişlidir ve 120'den hazla mutasyon bildirilmiştir.

2- Hafif zincir amiloidozu (AL amiloidozi): Primer sistemik amiloidoz da denir. Plazma hücre diskrazisidir, Yanlış katlanmış immünglobulin hafif zincirlerin birikmesinden kaynaklanır. Amerika'da görülme sıklığı 100.000'de birdir.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Klinik bulgular organ tutulumuna bağlı olarak değişkendir. AL amiloidoz vakaları ≥40 yaşta görülür. Sistemik AL amiloidoz genellikle karaciğeri, böbrekleri, dalağı, otonom ve periferik sinir sistemlerini, akciğerleri ve kalbi etkileyen bir multisistem bozukluğudur. AL amiloidozlu hastaların çoğunda (%50-70) kardiyak amiloid mevcuttur ve prognozun ana belirleyicisidir. ATTR amiloidozu olan hastalar tipik olarak ≥60 yaşında ve en yaygın olarak >70 yaşında başvururlar. Çeşitli transtiretin mutasyonları, farklı başlangıç yaşları (30 ila 70 yıl arasında) ve farklı kardiyomiyopati riskleri ile ilişkilidir. Kardiyak amiloidoz tipik olarak, ağırlıklı olarak sağ ventrikül yetmezliği olan kısıtlayıcı kardiyomiyopatinin neden olduğu dispne, alt ekstremite ödemi, yüksek juguler ven basıncı, hepatik konjesyon ve asit gibi belirti ve bulgularla kendini gösterir; düşük kalp debisinin belirti ve bulguları (örneğin, nabız basıncının azalması ve kapiller dolumun azalması) ilerlemiş hastalığın özellikleridir. Senkop da önemli bir başvuru sebebidir. Amiloid kardiyomiyopatisi olan hastalar, özellikle AL amiloidozu veya atriyal fibrilasyonu olanlar, kardiyak tromboembolizm riski altındadır.

İlk laboratuvar testleri - Kardiyak amiloidozlu hastalardaki laboratuvar testi anormallikleri, böbrek hastalığı olan hastalarda serum BUN ve kreatinin yükselmelerinin ve konjestif hepatopatili hastalarda karaciğer biyokimyasal anormalliklerinin (serum bilirubin yükselmesi gibi) eşlik edebilen veya etmeyebilen proteinüriyi içerir. Natriüretik peptitler ve troponin T ve I seviyeleri, kardiyak amiloidozlu hastalarda yaygın olarak yükselir. Elektrokardiyografide; kardiyak amiloidozun ayırt edici özelliği, artan sol ventrikül duvar kalınlığı (ekokardiyografi gibi kardiyak görüntüleme ile belirlenir) ile sıklıkla azalan QRS voltajı

arasındaki uyumsuzluktur. Atrial fibrilasyon sıklığı artmıştır.

Kardiyak amiloidozdan şüphelenilen hastanın ilk tanısal değerlendirmesi, kardiyak ve ekstrakardiyak belirti ve bulguları belirlemek ve değerlendirmek için bir klinik muayeneyi, laboratuvar testlerini ve yukarıda açıklandığı gibi bir elektrokardiyogramı içerir. Ekokardiyogram, kardiyak amiloidoz şüphesi olan hastalar için ilk kardiyak görüntüleme testidir. Tanısından şüphelenilen vakalarda kardiyovasküler MR incelemesi yapılmalıdır. Protein elektroforezi, serum ve 24 saatlik idrarda immün fiksasyon elektroforezi AL amiloidoz tanısı için yapılmalıdır. Monoklonal protein saptanamazsa, kardiyak sintigrafi yapılmalıdır.

Tedavi

Kardiyak amiloidozlu hastalarda kalp yetmezliği tedavisi, diyastolik veya sistolik kalp yetmezliği hastalarında genel olarak önerilen tedaviden farklıdır. Loop diüretikleri kardiyak amiloidoz tedavisinin temel dayanağı olmakla birlikte, beta blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diğer sistolik kalp yetmezliği tiplerindeki etkinliklerine rağmen genellikle tolere edilmezler. Benzer şekilde, diyastolik kalp yetmezliği tedavisinde faydalı olabilecek kalsiyum kanal blokerleri, amiloid kardiyomiyopatide kontrendikedir. Atriyal fibrilasyon, intrakardiyak trombüs veya embolik olay varlığında antikoagülasyon önerilir. AL amiloidozu olan hastalarda ana tedavi seçeneği kemoterapidir. Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu ile yüksek doz melfalan da dahil olmak üzere çeşitli rejimler kullanılmaktadır. Bortezomib bazlı rejimler, ilerlemiş kalp hastalığı olan hastalarda bile hematopoietik kök hücre nakli adayı olmayan çoğu hasta için birinci basamak tedavidir. NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf I ila III kalp yetmezliği olan ATTR kardiyomiyopatisi olan hastalar için tafamidis, önerilen tedavidir.

Kaynaklar

1. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12:2345.
2. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. Acta Neurol Scand 2019; 139:92.
3. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet 2016; 387:2641.
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349:583.
5. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood 1992; 79:1817.
6. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13:909.
7. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2019; 73:2872.
8. Cuddy SAM, Dorbala S, Falk RH. Complexities and Pitfalls in Cardiac Amyloidosis. Circulation 2020; 142:409.
9. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. Hum Pathol 2011; 42:1785.
10. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018; 39:2799.
11. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004; 22:3751.
12. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2014; 114:1089.
13. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation 2017; 135:1357.
14. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379:1007.

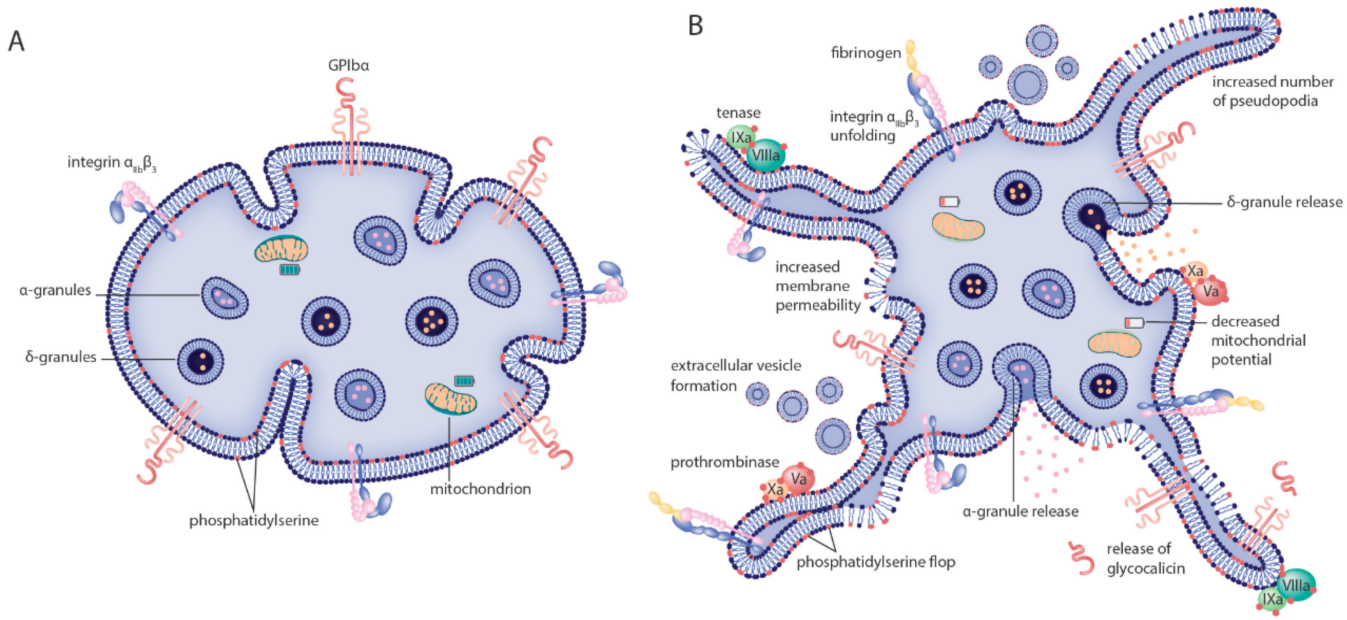
Trombosit Kriyoprezervasyonu

Dr. Ayşe Bozkurt Turhan
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Hem profilaktik hem de terapötik trombosit transfüzyonu, hematoloji-onkoloji hastalarında yoğun kemoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu kullanımına izin veren ve şiddetli kanamadan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azaltan kilit bir destek tedavisidir (1-4). Klinik kullanım için trombosit konsantreleri, tek vericilerden aferez yoluyla veya birkaç kan bağışçısından sağlanan tam kandan elde edilen trombositlerin birleştirilmesiyle elde edilir (3,5). Şu anda klinik kullanım için standart trombosit ürünü, oda sıcaklığında (20-24°C) hafif ajitasyon altındaki trombosit konsantreleridir. Bu sıcaklık bakteri üremesini desteklediğinden, depolama 5-7 gün ile sınırlıdır, bu da yüksek israf oranına neden olur ve uzak bölgelerde envanter ve ürün kullanılabilirliğini zorlaştırır. Ayrıca, ürüne yönelik yüksek talep, kısa raf ömrü, kan transfüzyon merkezlerindeki trombosit envanterini strese sokmakta ve transfüzyon için trombosit eksikliği olasılığını artırmaktadır (3,6).

Soğuk depolanan trombositler: (Cold-Stored Platelets; CSP'ler) aslında yeni bir ürün değildir. 1970'lerin sonlarından önce, transfüzyonlar için kullanılan tüm trombosit üniteleri 4 °C'de saklanıyordu. Bununla birlikte, 1969'da CSP'lerin dolaşımlardan hızla temizlendiği, buna karşın oda sıcaklığında depolanan trombositlerin (Room platelet-RP'ler) önemli ölçüde daha uzun dolaşım sürelerine sahip olduğu anlaşıldı. 1970'lerin sonlarında trombosit transfüzyonlarının çoğu hematolojik bozukluğu olan veya trombositopenik hastalara verildiğinden ve soğuk depolanan trombositlerin bu hastalarda transfüzyon sonrası daha uzun trombosit kurtarma ve hayatta kalma ihtiyacı nedeniyle soğuk depolanan trombositler oda sıcaklığında depolanan trombositler lehine terk edildiler (7). Bununla birlikte, trombosit transfüzyonları için mevcut ihtiyaçlar hızla değişmektedir. Hızlı in vivo temizlemeye rağmen, CSP'leri bir ürün olarak geri getirmeye yönelik yeniden bir ilgi olmuştur. Bu son diriliş üç ana nedene bağlanabilir. Birincisi, soğuk depolama trombosit ünitelerinde bakteri gibi mikroorganizmaların büyümesini önemli ölçüde azaltır (8). Bu, trombosit ünitelerinin daha uzun raf ömrüne sahip olmasını sağlar, böylece eskime nedeniyle oluşan israfı azaltır. İkincisi, CSP'lerin hemostatik olarak RP'lerden üstün olduğu gösterilmiştir (9). Son olarak, RP'ler depolama sırasında sabit mekanik çalkalama gerektirirken, CSP'ler çalkalama gerektirmez (10). Bu, mekanik çalkalayıcıların maliyetini ortadan kaldırır ve trombosit nakliyesi sırasında lojistik işlemeyi iyileştirir. Ayrıca, trombositlerin transfüzyon için kullanımına ilişkin son araştırmalar, profilaktik transfüzyonlara kıyasla terapötik trombosit transfüzyonlarına duyulan ihtiyaçta önemli bir artış olduğunu göstermiştir (11,12).

Öte yandan, trombosit alan hastalar çeşitlidir (örneğin, normal hematopoezi olan hemato-onkoloji hastaları ve travma hastaları) ve farklı transfüzyon gereksinimleri vardır. Bu nedenle, oda sıcaklığında saklanan benzersiz bir trombosit ürününün tüm hasta popülasyonları için uygunluğu giderek tartışmalı hale gelmektedir. En son çalışmalar, dondurularak saklanan ve soğuk trombositlerin, kanamalı hastalarda ihtiyaç duyulan hızlı hemostatik yanıtı üretebilen bir pro-pıhtılaştırıcı profil sergilediğini göstermektedir. Bu nedenle, kan bankaları ve kan transfüzyon merkezlerinin, oda sıcaklığında depolanan trombositler ile dondurularak saklanan ve soğuk depolanan trombositlerden oluşan bölünmüş trombosit envanteri olasılığını araştırması uygun görünmektedir. Liyofilize (dondurarak kurutma), kriyoprezerve (-80 °C'de DMSO ile dondurma) ve soğuk depolanmış trombositler (CSP'ler) dahil olmak üzere



Şekil 1. Kriyoprezervasyon sonrası trombositlerde morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler.

alternatif depolama yöntemleri şu anda klinik deneylerde incelenmektedir.

Kriyoprezerve Trombosit: Kriyoprezerve Trombosit (CPP'ler) minimum bakteriyel kontaminasyon riski taşır ve -80 °C'de birkaç yıl saklanabilir. -15 °C'de trombosit peletleri olarak saklanan CPP'lerin ilk uygulaması trombositopenisi olan pediatrik hastalarda yapıldı ve orta düzeyde bir başarı ile sonuçlandı (13). 1974'te Valeri ve meslektaşları tarafından dimetil sülfoksit (DMSO) yönteminin icat edilmesinden (14) ve modifikasyonlarından (15-17) sonra, CPP'ler -80 °C'de saklanabildi ve bu da daha standart ve daha sık CPP üretimi ile sonuçlandı. Özellikle askeri servisler tarafından kullanıldı. Daha ileri araştırmalar, donma ve çözülmenin CPP'lerin morfolojisini ve yüzey belirteci ekspresyonunu etkilediğini ve bunun bir ön aktivasyon durumu ile sonuçlandığını göstermiştir (18). Kanama hastalarında yapılan birkaç çalışmada, CPP'ler, RT'de depolanan PLT'lere kıyasla eşdeğer veya hatta biraz daha iyi hemostatik etkinlik gösterdi (19-21). Artmış tromboemboli riski de dahil olmak üzere ciddi yan etkiler bulunamamıştır. Bununla birlikte, CPP'ler transfüzyon sonrası trombosit artışları daha düşük ve 24 saat sonraki geri kazanma daha az olarak saptandı. Bu da onları aktif kanamanın resüsitasyonu için daha uygun hale getirdi ancak trombositopenik hastalarda profilaktik transfüzyon için daha az uygun oldukları gözlendi.

Bugüne kadar CPP'lerin en büyük ve en yeni randomize, çift kör, çok merkezli pilot çalışması olan CLIP-I denemesi, 121 kalp cerrahisi hastasında CPP'lerin RP'de saklanan PLT'lere karşı etkilerini araştırdı (22). Araştırmanın birincil fizibilite bitiş noktası karşılandı ve araştırmacılar ne kan kaybı veya eritrosit kullanımında ne de advers olay oranlarında iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulamadılar (23).

Kriyoprezervasyon sonrası trombositlerde morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler

Trombosit morfolojisi, kriyoprezervasyon sırasında önemli ölçüde etkilenir. Çoğu çalışma, bir hematoloji analizörü tarafından ölçülen ortalama trombosit hacminde bir artışa işaret etmektedir (24,25) Bununla birlikte elektron mikroskopi görüntüleri, trombosit boyutunda gerçek bir artış göstermez, bunun yerine trombosit şeklindeki değişiklikleri açıkça gösterir. Oda sıcaklığında saklanan trombositler tipik bir disk şekline sahipken, dondurularak saklanan trombositler daha küresel veya balon şeklinde görünür (26,27)

Kriyoprezerve trombosit, aktive trombositleri andıran morfolojik özelliklere sahiptir. Bu düzensiz bir hücre yüzeyi ve artan sayıda psödopodia içerir (Şekil 1). Kriyoprezerve edilmiş trombositlerin küçük bir kısmı, sitoplazmik membran parçalanması ile işaretlenmiş yoğun bir morfoloji sergiler (26,27). Bu şekil değişiklikleri, ışığın güçlü kırınımı ile sonuçlanan ve genellikle kan bankalarında "girdap" olarak adlandırılan bir kalite sonuç parametresi olarak kullanılan, oda sıcaklığında depolanan trombositlerin arketipik anizotropik morfolojisini azaltır (28) Sonuç olarak, dondurularak saklanan trombositler, oda sıcaklığında saklanan trombositlere kıyasla önemli ölçüde daha az girdaba sahiptir veya hatta hiç girdap yoktur (29). Kriyoprezervasyonun trombosit morfolojisi, biyokimyası ve işlevi üzerindeki etkisi ve oda sıcaklığı (RT)'de saklanan trombositlere göre kıyaslanması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kriyoprezerve trombositlerle yapılan klinik çalışmaların sonucunda;

1. İşleme ve kriyoprezervasyon sırasında trombositlerin yaklaşık %28'i kaybolur (30).
2. DMSO kriyoprezerve trombositlerin transfüzyonundan sonra hemen transfüzyon sonrası otolog trombosit tepkileri (trombosit geri kazanımları veya CCI'ler), taze trombositlerle gözlenenlerin %52 ila %69'u arasındadır (30).
3. Trombosit sağkalımları taze trombositlere çok benzer (30).
4. DMSO'da dondurularak saklanan trombositler, trombositopenik hastalarda

Tablo 1. Oda sıcaklığında (RT) ve dondurularak saklanan (krioprezerve) trombositlerin morfolojik ve biyokimyasal özellikleri.

	RT TROMBOSİT	*KRİYOPREZERVE TROMBOSİT*
GENEL ÖZELLİKLER		
Saklama koşulları	22 °C'de sabit çalkalama	-80 °C'de çalkalama olmaksızın
Raf ömrü	5 – 7 gün	En az 2 yıl
TROMBOSİT ÖZELLİKLERİ		
Morfoloji	Disk	Sferik
Sitoplazmik membran	Membran asimetrik	PS/PE ekspresyonu Membran bütünlüğü bozulmuş
Degranülasyon	Minimal	Artmış
Metabolizma	Normal	Mitokondriyal membran potansiyeli kaybolmuş Hipotonik şok yanıtı azalmış Glikoliziste artış
GPIbα dökülmesi (*shedding*)	Minimal	Artmış
EV formasyonu	Minimal	Artmış
TROMBOSİT İŞLEVLERİ		
PAC-1 binding, agonist stimülasyonu ile	Normal	Azalmış
Agregasyon yanıtı, agonist stimülasyonu ile	Normal	Azalmış
Adhezyon oranı, flow altında (*under flow*)	Normal	Azalmış
Koagülasyon oranı, flow altında (*under flow*)	Normal	Artmış
ROTEM		
Pıhtılaşma zamanı	Normal	Kısalmış
Pıhtı sertliği	Normal	Hafif azalmış
TGA		
Trombin piki	Normal	Artmış
Gecikme zamanı	Normal	Kısalmış

standart trombositlere benzer etkinliğe sahip hemorajik olayları önleyebilir (30).

5. Cerrahi veya travma hastalarında dondurularak saklanan trombositlerin transfüzyonundan sonraki hemostaz, standart trombositlerle gözlenenden daha iyi olmasa da en azından eşdeğerdir (30).
6. Trombosit kriyoprezervasyonunda kullanılan konsantrasyonlarda dimetil sülfoksit, çoklu transfüzyon almış hastalarda bile güvenlidir ve iyi tolere edilir (30).
7. DMSO dondurularak saklanan trombositlerin infüzyonu, standart trombositlerde görülenden daha büyük klinik risklerle ilişkili görünmemektedir (30).
8. Spesifik olarak, DMSO kriyoprezerve edilmiş trombositlerin infüzyonundan sonra tromboembolik komplikasyon bildirimi olmamıştır (30).
9. RT depolaması sürekli olarak daha uzun in vivo trombosit sirkülasyon süresi ile sonuçlanır ve profilaktik transfüzyonların etkinliğini arttırır (31).
10. İnsanlarda yapılan sonraki tüm çalışmalar için dikkat edilmesi gereken bir nokta, soğukta depolanan trombositlerin hemostatik etkisinin muhtemelen kısa olduğu ve muhtemelen sadece 1-2 saat içinde geçtiğidir (31)

Özetle, mevcut ve gelecek gelişmeler mevcut standartları önemli ölçüde etkileyecektir. Soğuk depolanan trombosit ürünleri, 22 ± 2 °C'de depolanan PLT'lerin verimli bir ikamesi veya en azından tamamlayıcısı olabilir. In vitro sonuçlar, bunların pıhtılaşma ve hemostatik özelliklerinin geleneksel trombositlerle eşdeğerdir veya daha üstün olduklarını göstermektedir, ancak rutin kullanımda klinik çalışmalara dayanan yeterli kanıt hala beklememededir. Hem profilaksi hem de terapötik ihtiyaçlar için yalnızca oda sıcaklığında depolanan PLT'lerin kullanıldığı "herkese uyan tek beden" stratejisinin, tek bir hasta için ne maliyet etkin ne de en iyi seçim olabileceği düşünülmektedir. Dondurulmuş ve liyofilize trombositler hakkındaki veriler son derece umut vericidir ancak daha ileri çalışmalar, bu büyüleyici kan ürünlerinin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmek zorundadır. Plazma pıhtılaşmasını desteklemek için yardımcı terapötik stratejiler, trombopoietin mimetikleri, "Tromboeritrositler", "Plateletsomlar", "İnfüzyon Trombosit Membranları", "Trombozomlar", lipozomal yapılar, SynthoPlate dahil olmak üzere trombosit transfüzyonlarına güvenli ve etkili alternatifler bulmak için birçok umut verici yaklaşım uygulanmaktadır. Tamamen sentetik "trombosit", HAPPI (polimer peptit interfüzyonu yoluyla hemostatik ajan) en son araştırılan konulardır.

Trombosit transfüzyonlarına güvenli ve etkili iyileştirmeler ve/veya alternatifler bulmak için umut verici birkaç yaklaşım yürütülmektedir. Dondurulmuş ve liyofilize trombositler için veriler şu anda bir paradigma değişikliği önermek için yeterli değildir, ancak son derece umut verici ve ilginçtir; bu büyüleyici kan ürünlerinin etkinliğini ve fizibilitesini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmekte ve trombosit transfüzyonu uygulamaları üzerinde büyük bir etkiye sahip olması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Hegde S, Akbar H, Zheng Y, Cancelas JA. Towards increasing shelf life and haemostatic potency of stored platelet concentrates. Curr Opin Hematol 2018;25:500–508. Epub 2018/ 10/04.
2. Prodger CF, Rampotas A, Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusion: alloimmunization and refractoriness. Semin Hematol 2020;57:92–99. Epub 2020/ 09/08.
3. Storch EK, Custer BS, Jacobs MR, Menitove JE, Mintz PD. Review of current transfusion therapy and blood banking practices. Blood Rev 2019;38:100593. Epub 2019/ 08/14.
4. Al-Riyami AZ, Jug R, La Rocca U, Keshavarz H, Landry D, Shehata N, Stanworth SJ, Nahirniak S. Quality of evidence-based guidelines for platelet transfusion and use: a systematic review. Transfusion 2021;61:948–958. Epub 2021/ 01/24..
5. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components: Council of Europe. Available from https://www.edqm.eu/en/blood-guide (accessed July 29, 2021).
6. Stubbs JR, Homer MJ, Silverman T, Cap AP. The current state of the platelet supply in the US and proposed options to decrease the risk of critical shortages. Transfusion 2021;61:303–312. Epub 2020/ 10/25.
7. Murphy, S.; Gardner, F.H. Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability—Deleterious effect of refrigerated storage. N. Engl. J. Med. 1969, 280, 1094–1098.
8. Ketter, P.M.; Kamucheka, R.; Arulanandam, B.; Akers, K.; Cap, A.P. Platelet enhancement of bacterial growth during room temperature storage: Mitigation through refrigeration. Transfusion 2019, 59, 1479–1489.
9. Becker, G.A.; Tuccelli, M.; Kunicki, T.; Chalos, M.K.; Aster, R.H. Studies of platelet concentrates stored at 22 C and 4 C. Transfusion 1973, 13, 61–68.
10. Zhao, H.W.; Serrano, K.; Stefanoni, D.; D'Alessandro, A.; Devine, D.V. In Vitro Characterization and Metabolomic Analysis of Cold-Stored Platelets. J. Proteome Res. 2021, 20, 2251–2265.
11. Sharma, V.; Shah, M.; Pullela, R.; Cohen, A.J. Platelet Utilization in a Tertiary Care Hospital: An Opportunity for Reduced Transfusion? Blood 2010, 116, 2575.
12. Pandey, S.; Belanger, G.A.; Rajbhandary, S.; Cohn, C.S.; Benjamin, R.J.; Bracey, A.W.; Katz, L.M.; Menitove, J.E.; Mintz, P.D.;Gammon, R.R. A survey of US hospitals on platelet inventory management, transfusion practice, and platelet availability. Transfusion 2021, 61, 2611–2620.
13. Klein, E.; Toch, R.; Farber, S.; Freemen, G.; Fiorentino, R. Hemostasis in thrombocytopenic bleeding following infusion of stored, frozen platelets. Blood 1956, 11, 693–699.
14. Valeri, C.R.; Feingold, H.; Marchionni, L.D. A simple method for freezing human platelets using 6 per cent dimethylsulfoxide and storage at 800 C. Blood 1974, 43, 131–136.
15. Valeri, C.R.; Ragno, G.; Khuri, S. Freezing human platelets with 6 percent dimethyl sulfoxide with removal of the süpernatant solution before freezing and storage at 800 C without postthaw processing. Transfusion 2005, 45, 1890–1898.
16. Slichter, S.J.; Jones, M.; Ransom, J.; Gettinger, I.; Jones, M.K.; Christoffel, T.; Pellham, E.; Bailey, S.L.; Corson, J.; Bolgiano, D. Review of in vivo studies of dimethyl sulfoxide cryopreserved platelets. Transfus. Med. Rev. 2014, 28, 212–225.
17. Cohn, C.S.; Dumont, L.J.; Lozano, M.; Marks, D.C.; Johnson, L.; Ismay, S.; Bondar, N.; T'Sas, F.; Yokoyama, A.P.H.; Kutner, J.M.; et al. Vox Sanguinis International Forum on platelet cryopreservation: Summary. Vox Sang. 2017, 112, 684–688.
18. Nair, P.M.; Pandya, S.G.; Dallo, S.F.; Reddoch, K.M.; Montgomery, R.K.; Pidcoke, H.F.; Cap, A.P.; Ramasubramanian, A.K. Platelets stored at 4 degrees C contribute to superior clot properties compared to current standard-of-care through fibrin-crosslinking. Br. J. Haematol. 2017, 178, 119–129.
19. Schiffer, C.A.; Aisner, J.; Dutcher, J.P.; Daly, P.A.;Wiernik, P.H. A clinical program of platelet cryopreservation. Prog. Clin. Biol. Res. 1982, 88, 165–180.
20. Khuri, S.F.; Healey, N.; MacGregor, H.; Barnard, M.R.; Szymanski, I.O.; Birjiniuk, V.; Michelson, A.D.; Gagnon, D.R.; Valeri, C.R. Comparison of the effects of transfusions of cryopreserved and liquid-preserved platelets on hemostasis and blood loss after cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999, 117, 172–183; discussion 183–184.
21. Slichter, S.J.; Dumont, L.J.; Cancelas, J.A.; Jones, M.L.; Gernsheimer, T.B.; Szczepiorkowski, Z.M.; Dunbar, N.M.; Prakash, G.; Medlin, S.; Rugg, N.; et al. Safety and efficacy of cryopreserved platelets in bleeding patients with thrombocytopenia. Transfusion 2018, 58, 2129–2138.
22. Reade, M.C.; Marks, D.C.; Bellomo, R.; Deans, R.; Faulke, D.J.; Fraser, J.F.; Gattas, D.J.; Holley, A.D.; Irving, D.O.; Johnson, L.; et al. A randomized, controlled pilot clinical trial of cryopreserved platelets for perioperative surgical bleeding: The CLIP-I trial. Transfusion 2019, 9, 2794–2804.
23. Johnson, L.; Tan, S.; Jenkins, E.; Wood, B.; Marks, D.C. Characterization of biologic response modifiers in the supernatant of conventional, refrigerated, and cryopreserved platelets. Transfusion 2018, 58, 927–937.
24. Johnson, L.; Coorey, C.P.; Marks, D.C. The hemostatic activity of cryopreserved platelets is mediated by phosphatidylserine-expressing platelets and platelet microparticles. Transfusion 2014, 54, 1917–1926.
25. Six, K.R.; Delabie, W.; Devreese, K.M.J.; Johnson, L.; Marks, D.C.; Dumont, L.J.; Compernolle, V.; Feys, H.B. Comparison between manufacturing sites shows di erential adhesion, activation, and GPIbalpha expression of cryopreserved platelets. Transfusion 2018, 58, 2645–2656.
26. Dumont, L.J.; Cancelas, J.A.; Dumont, D.F.; Siegel, A.H.; Szczepiorkowski, Z.M.; Rugg, N.; Pratt, P.G.; Worsham, D.N.; Hartman, E.L.; Dunn, S.K.; et al. A randomized controlled trial evaluating recovery and survival of 6% dimethyl sulfoxide-frozen autologous platelets in healthy volunteers. Transfusion 2013, 53, 128–137.
27. Tegegn, T.Z.; De Paoli, S.H.; Orecna, M.; Elhelu, O.K.; Woodle, S.A.; Tarandovskiy, I.D.; Ovanesov, M.V.; Simak, J. Characterization of procoagulant extracellular vesicles and platelet membrane disintegration in DMSO-cryopreserved platelets. J. Extracell Vesicles 2016.
28. Deckmyn, H.; Feys, H.B. Assays for quality control of platelets for transfusion. Isbt. Sci. Ser. 2013, 8, 221–224.
29. Tiekstra, M.J.; de Korte, D.; Pietersz, R.N.; Reesink, H.W.; van der Meer, P.F.; Verhoeven, A.J. Comparison of various dimethylsulphoxide-containing solutions for cryopreservation of leucoreduced platelet concentrates. Vox Sang. 2003, 85, 276–282.
30. Slichter SJ, Jones M, Ransom J, Gettinger I, Jones MK, Christoffel T, Pellham E, Bailey SL, Corson J, Bolgiano D. Review of in vivo studies of dimethyl sulfoxide cryopreserved platelets. Transfus Med Rev. 2014 Oct;28(4):212-25.
31. Mack JP, Miles J, Stolla M. Cold-Stored Platelets: Review of Studies in Humans. Transfus Med Rev. 2020 Oct;34(4):221-226.

Hiposellüler MDS Tanı ve Tedavisi

Dr. Cafer Adıgüzel
Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Miyelodisplastik neoplazmlar (MDS), hematopoietik kök hücreyi (HKH) etkileyen, kemik iliği displazisi ve çeşitli derecelerde periferik sitopeniler yanında inefektif hematopoez ile karakterize heterojen klonal hastalık grubudur. MDS tipik olarak yaşlılıkta daha sık görülür, yaklaşık insidansı 3-4/100.000/yıl olup, 70 yaşından büyük hastalarda yaklaşık 30/100.000/yıl'a yükselir. MDS genetik ve diğer risk faktörlerine göre yaklaşık %30 oranında akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşme riski taşır. Bu hastalık 6 ay-5 yıl arası medyan sağkalım olabilen son derece değişken yaşam süresine sahiptir. MDS hastalarının yaklaşık %10-15'ini, hiposelüler MDS (hMDS) oluşturur. Kemik iliği biyopsisinde hücreselliği %25 altında veya daha genç hastalarda yaşlarına göre azalmış hücresellik ile tanımlanır; Hipoplastik MDS (MDS-h), morfolojik olarak ilk defa Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) MDS sınıflandırmasında yer aldı. Uzun süredir ayırt edici özelliklere sahip olduğu kabul edilen hMDS, IFNγ ve/veya TNFα'yı aşırı üreten CD8+ sitotoksik T hücrelerinin oligoklonal çoğalması ile birlikte, hematopoietik kök ve progenitör hücreler üzerinde T-hücre aracılı bir immun atak ile ilişkilendirilmiştir. hMDS, paroksismal noktürnal hemoglobinüri(PNH) ve aplastik anemi(AA) üçlüsü arasında, klonal hematopoez ile bir ilişki de dahil olmak üzere birçok özelliği örtüşmektedir. hMDS'li birçok hasta, AA'lı hastalarda kullanılan ilaçlar ile sürdürülebilir yanıtlar görülür. Bu nedenle, kemik iliği aspirasyon ve imprintinin dikkatli morfolojik değerlendirilmesi yanında, mutasyonların ve/veya klonal sitogenetik anormalliklerin saptanmasıda tanıda önem kazanmaktadır. GATA2, DDX41, Fanconi anemisi (FA) veya telomeraz kompleksi genlerinde germ hattı patojenik varyantları olan bireylerde hipoplastik kemik iliği olabilir. Bu hastalar MDS ve/veya AML'ye evrilebilir ve immünosupresif tedaviye de yanıt vermeyebilir.

Klinik özellikler ve ayırıcı tanı

MDS'de tanı, kalıcı sitopeninin yanında (hemoglobin, <100 g/L; mutlak nötrofil sayısı, <1.8x 10^9/L; trombosit sayısı, <100x 10^9/L); herhangi bir hematopoietik seride en az %10 displazi, blast sayısında artış veya MDS'yi tanımlayan sitogenetik anormalliklerin varlığı ile konulur. Hipoplastik MDS, tüm MDS'nin %10-15'ini oluşturur ve kemik iliği hipoplazisi, akut lösemiye düşük ilerleme hızı ve geleneksel MDS tedavilerine zayıf yanıt ile karakterize edilir. IPSS risk sınıflandırmasına göre, genellikle düşük risk kategorisinde yer alırlar. hMDS klinik ve laboratuvar bulguları, normo/hipersellüler MDS ve AA arasında yer alır. Aslında, normo/hipersellüler MDS ile karşılaştırıldığında, hMDS hastaları tipik olarak daha gençtir, daha şiddetli nötropeni ve trombositopeni, daha yüksek transfüzyon bağımlılığı, daha düşük blast yüzdesi ve daha az karyotipik anormallikler saptanır. Hücresellik, hMDS'yi normo/hipersellüler vakalardan kolayca ayırt etmesine rağmen, sadece klinik özellikler dikkate alındığında AA'dan ayrım daha zordur. AA hastalarıyla karşılaştırıldığında, hMDS genellikle daha yaşlıdır, kemik iliği displazisi gösterir ve daha yüksek blast ve daha sık sitogenetik veya moleküler değişiklikler gösterir. PNH klonları ve iri granüler lenfosit (LGL) klonları, normo/hipersellüler vakalara göre hMDS'de daha sıktır. Hem PNH hem de LGL gelişimi, periferik sitopeniler ile karakterize olabildiğinden, ayırıcı tanıda zorluklar görülür. PNH'da

hemolitik anemi ve LGL'de organomegali varlığı ile birlikte ilgili klonların varlığı, iki formu ayırt etmeye yardımcı olur.

Patogenez

MDS klasik patogenezinde somatik olarak mutasyona uğramış klonal hematopoietik progenitör hücrelerin çoğalması ile inefektif hematopoez ile sonlanan bir kliniğin oluştuğu düşünülmektedir. AA'da kemik iliği öncülerinin immün aracılı yıkımı hakimdir. hMDS'de, hem genetik olarak yönlendirilen hem de immünolojik mekanizmalar, bir kısır döngü içinde kök hücreyi etkilediğinden, bu özellikler birlikte ortaya çıkabilir.

Patogenezde genomik görünüm

Sitogenetik çalışmalar hiposelüler olmayan MDS ve hMDS arasında kayda değer bir fark göstermesede, hMDS'de daha düşük riskli karyotipler sık görülür. Yüksek verimli, yeni nesil dizileme (NGS) tekniği, hMDS'de olabilecek farklı ontogenetik ve prognostik özellikleri tespit etmek için güçlü bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, hMDS'nin nadirliği ve yeterince büyük ve homojen kohortların eksikliği göz önüne alındığında bu alanda az sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda RAS, AML1, JAK2, PTPN11 ve FLT3/ITD mutasyonlarının prevalansında hMDS ile diğer MDS'ler arasında görülme sıklığı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Yeni bir araştırmada miyeloid bozukluklarda önemi bilinen seçilmiş gen mutasyonlarında, hMDS'nin, hMDS olmayanlara kıyasla daha az somatik mutasyon ve daha küçük sürücü klonları ile ilişkili olduğunu gösterdi. Başka bir çalışmada da, hMDS'nin %57,0'sinde, hMDS olmayanların ise %76.2'sinde en az bir genetik anormallik (hem sitogenetik hem de moleküler değişiklikler dahil) bildirildi. İlgili gen mutasyonlarına bakıldığında, hMDS'de IDH1/2, RUNX1, ASXL1, DNMT3A, EZH2 ve TP53 mutasyonları diğer MDS hastalarından daha düşük bulundu.

hMDS'nin genomik görünümü, somatik mutasyonların sayısı, değişken alel frekansı ve ilgili genler açısından AA ve hMDS olmayanlar arasında (AA < hMDS < hMDS olmayan) bulunmuştur. Önceden MDS için oldukça spesifik olduğu kanıtlanmış mutasyon ve hesaplama modellerine odaklanıldığında, hMDS'nin, hMDS olmayanlara kıyasla TET2, DNMT3A veya ASXL1'i içeren mutasyonlarda daha düşük prevalans gösterdiği doğrulandı. Ancak bu mutasyonlar malign olmayan kemik iliği yetmezliklerinden daha yüksek bulundu. Bununla birlikte, sitohistolojik ve genetik özelliklerin bir skora (hg-skor) entegrasyonu, hMDS hastalarının iki ayrı gruba ayrılmasını sağladı: biri miyeloid neoplazmların profili ile oldukça tutarlı, diğeri klonal hastalık kanıtı olmadan habis olmayan kemik iliği yetmezliğine daha yakından benzeyen guruptur. Bu nedenle, hMDS, homojen bir ara kategoriden ziyade bir spektrum boyunca varlıkların bir karışımını temsil eder. Toplamda, sunulan kanıtlar, hMDS'de tespit edilen somatik mutasyonların, AA ve hMDS olmayanlar arasında büyük ölçüde paylaşıldığını ve ana farkı temsil eden prevalans ve klonal boyutun olduğunu göstermektedir.

Patogenezde immünolojik görünüm

Sitotoksik T hücreleri, düzenleyici T hücreleri, NK hücreleri, B hücreleri, monositik hücreler, mezenkimal kök hücreler ve mastositler dahil olmak üzere çeşitli immün hücreler hMDS patogenezine katkıda bulunur. IFNγ ve/veya TNFα'yı aşırı üreten CD8+ sitotoksik T hücrelerinin oligoklonal çoğalması ve Treg hücrelerinde azalma, LGL klonlarında artış, B lenfositlerde azalma, makrofajlar ve mastositlerde artış görülür. Ek bulgular, PNH klonlarının gelişimini ve otoimmünite testlerinin pozitifliğini içerir. Tüm bu faktörler, AA ve klasik MDS'den farklı şekilde kemik iliği yetersizliklerinin immünolojik karakterini oluşturur. hMDS'de immünolojik özellikler, AA'nın tipik inflamatuar/sitotoksik modeli ile MDS'nin **düzensiz izin verici** modeli arasındadır.

Özetle, genetik olarak yönlendirilen (MDS benzeri) patojenik ve immünolojik mekanizmaların (AA benzeri) her ikisi de hMDS'deki kök hücreyi etkiler. Hakim faktörler, bireysel hMDS vakalarının fenotipik spektrumun her iki ucuna doğru yayılımını (Şekil 1).

Hipoplastik MDS teşhisi

hMDS'nin MDS ve AA'dan farkı kemik iliği biyopsisindeki hücresellik, displazi ve sitogenetik olarak üç temel değerlendirme ile yapılır. Diğer MDS'ler ile olan ayırımı, kemik iliği histolojisinde %20 ile %30 arasındaki selülarite ile yapılır. Bununla birlikte, daha genç hMDS hastalarını kaçırmamak veya yaşlı hastalara yanlış tanı koymaktan kaçınmak için yaşa bağlı değişikliklerin dikkate alınması gerekir. Genel olarak, 70 yaşın altında %30'dan az veya 70 yaşından büyük hastalarda %20'den az selülarite kabul edilen kriterdir. hMDS'yi, AA'dan ayırt etmek daha zordur. Bu ayrım dismegakaryopoez ve disgranülopoezin varlığı, sideroblastların veya blastik kümelerin tanımlanması ile sağlanır. Önemli olarak, hafif izole diseritropoez, AA'da da çok yaygın olduğu gibi, ayırt edici özellik olarak kullanılamaz. Kromozomal analiz, bu kategorilerin ayırt edilmesine ve klonalitenin gösterilmesine yardımcı olabilir. Sitogenetik anormallikler MDS'nin yaklaşık %50'sinde bulunur. Bununla birlikte, kemik iliği hiposelüler vakalarda karyotip analizi teknik olarak zordur. MDS'yi tanımlayan kromozomal değişiklikler için (kromozom 3, 5 ve 7 değişiklikleri dahil) FISH panelleri bu amaç için kullanılmaktadır. Yakın tarihli geniş bir hMDS serisinde, del7/7q varlığının AA ile ayırıcı tanıya yardımcı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı araştırıcılar del7/7q'nin birincil hMDS'den ziyade AA'dan gelişen MDS ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. Henüz klinik rutinlerde tavsiye edilmemesine rağmen, somatik mutasyonların NGS panelleri aracılığıyla karakterize edilmesi tanısal kesinliği artırabilir. Yakın tarihli bir çalışmada, hem tam ekzom dizilimi (WES) hem de hedeflenen bir NGS paneli dahil olmak üzere kapsamlı bir genomik değerlendirme, kemik iliği hipoplazisi olan 115 hastanın %26'sında tanı değişikliği ile sonuçlanmıştır. Bu da tedavi seçimi (hastalığa özel tedaviler veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu, HSCT), donör seçimi ve germ hattı varyantları durumunda risk altındaki aile üyelerinin belirlenmesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olmuştur. Son olarak, hMDS'nin ayırıcı tanısında, özellikle genç hastalarda daha nadir görülen kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları düşünülmelidir. Aile öyküsünün, ekstramedüller bulguların ve geçmiş tam kan sayımlarının araştırılması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, spesifik moleküler değişiklikler (WHO sınıflandırmasına göre germline yatkınlığı olan kemik iliğiyemezliği ile ilişkili telomer uzunluğu ve genler dahil), hedeflenen sekanslama yoluyla tanımlanabilir.

Bazen AA ve hMDS arasındaki ayrımın mümkün olmadığı durumlarda, hastanın

bir AA olarak yönetilebileceğini ve kesin tanı için yakın bir klinik-laboratuvar takibinin yapılması önerilmişdir.

Tedavi

Hipoplastik MDS, başlangıçta düşük riskli MDS olarak kabul edilir. Bununla birlikte, özgün patojenik özellikler, MDS ve AA'ya benzerlik derecesine göre alternatif tedaviler önerilebilir.

MDS-benzeri tedavi

Düşük riskli MDS için tedavi, esas olarak hastalık eradikasyonundan ziyade sitopenileri kontrol etmeye yöneliktir. Anemi, eritrosit süspansiyon transfüzyonları ve özellikle düşük endojen eritropoietin (EPO) düzeyleri olan hastalarda, %60 yanıt oranıyla eritropoezi uyarıcı ajanlar ile yönetilir. EPO başarısızlığından sonra, spesifik alt gruplarda kullanılan diğer ajanlar (yani, 5q sendromu için lenalidomid ve MDS'de ring sideroblastlılar için luspatercept) dışında, transfüzyonlar ve demir şelasyonu tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. Trombositopenik hMDS hastalarında, özellikle antiplatelet otoantikorlarıda varsa, değişken yanıt oranlarıyla steroidler ve androjenler kullanılmıştır. Hipometile edici ajanlardan azasitidin ve desitabin, yüksek riskli hastalar için ruhsatlandırılmıştır. Esas olarak enfeksiyon riski ve sitopeniyi kötüleştirme potansiyeli nedeniyle düşük riskli MDS'de sınırlı bir yere sahiptir. Bununla birlikte, yüksek riskli vakalarda kullanımları, hiposelüler olsa bile iyi yanıtlar verebilir. Ayrıca, yüksek riskli sitogenetik veya moleküler özelliklere sahip (yani ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2, SRSF2 ve NPM1 mutasyonları) hMDS hastalarında, immünosupresif tedavi immün korumayı bozarak kontrolsüz klonal genişlemeye yol açabileceği için hipometile edici ajanlar bir seçenek olabilir. Bu hastalarda, yaşamı tehdit eden sitopeniler varsa, yaş ve komorbiditeler izin veriyorsa ve uygun bir donör mevcutsa allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu da (HKHT) düşünülmelidir. hMDS genellikle daha ileri yaşlı ve daha fazla komorbiditeleri olan hastalardır. Bu nedenle HKHT ile ilişkili morbidite ve mortalite, potansiyel faydalara karşı tartışmalıdır. Ayrıca, bu spesifik hasta popülasyonunda alloHKHT'nin rolünü değerlendiren hiçbir prospektif çalışma mevcut değildir. Yakın tarihli bir küçük seride, yüksek IPSS-R'lı nakil yapılan 20 ardışık hMDS hastası uygun engrafman oranları ve sağkalım göstermesi ve ortalama 3 yıllık takipde nüks görülmemesi nedeniyle bu hasta gurubuna bir tedavi seçeneği oluşturmuştur.

AA benzeri tedavi

Primer AA'da, HSCT'nin öncelikli olduğu 40 yaş altı hastalar dışında, at antitimosit globulin (ATG) ve siklosporin A (CyA) ile immünosupresif tedavi (IST) standart tedavidir. IST ile yaşa bağlı olarak AA hastalarının yaklaşık %60-70'inde bir yanıt görülür. Pek çok preklinik araştırmada, IST'den sonra sitotoksik T hücrelerinde ve T helper 1 hücrelerinde bir azalma ve AA ve MDS'de normal aralığa yakın Treg'lerde bir artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bir PNH klonunun varlığında her iki hastalıkta da yanıtın olumlu olabileceği belirlenmiştir. Bir çalışmada tek başına CyA kullanımı ile %24, CyA ile birlikte ATG kullanımında %82 toplam yanıt görüldü. Özellikle, Passweg ve ark. ATGAM ve CyA'nın verildiği faz III randomize çalışmada yaklaşık %30'luk bir toplam yanıt bildirdi. ABD ve AB'de 15 merkezden IST (esas olarak ATG ve steroidler, %43) ile tedavi edilen 207 hastayı kapsayan daha geniş bir retrospektif çalışmada, yine hiposelülarite ile ilişkili (hastaların %25'inde mevcuttur) hastalarda %49'luk toplam yanıt görüldü. Yalnızca faz I/II küçük bir klinik çalışmada, hMDS için CyA'nın in vivo ve in vitro etkisi değerlendirildi. IFN eksprese eden CD4+ T lenfositlerde paralel bir azalma ile birlikte iyileştirilmiş kemik iliği fonksiyonu ve artan koloni oluşumu gözlendi. Düşük hasta sayısına rağmen, bu çalışmada toplam yanıt %73 olarak bildirdi. ATG kullanımı ile ilgili yan etkilerde, enfeksiyonlar %10 ve serum hastalığı %5 oranında saptandı. CyA sonrası renal toksisiteyi yönetmek zor olabilir ve ilacın kesilmesi gerekebilir. HKHT ile ilgili olarak, AA'da risk/fayda oranı, MDS'den daha fazla yaşa bağlıdır. İlginç bir şekilde, bir retrospektif çalışmada, immünosupresyondan sonra HKHT yapılan düşük riskli MDS hastalarında, tanıdan hemen sonra nakil yapılanlara oranla daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Buda, kemik iliği nakline uygun hMDS hastalarında IST'den sonra HKHT'nin yapılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

HKHT'den önce verilen tedavinin bir parçası olarak AA'da kullanılan bir başka ilginç ajan, anti-CD52 monoklonal antikor alemtuzumab'dır. Ancak, hematolojik ve enfeksiyöz yan etkilerin yüksekliği, bu ilacın kullanımını kısıtlamıştır. Aksine, anti-TNF ajanları (infliximab ve etanercept) ve immünomodülatör anti-vaskülojenik ilaç talidomidin, yaklaşık %20'lik toplam yanıtla hayal kırıklığı yaratan sonuçları nedeniyle potansiyel olarak yanıt verebilecek hastaların iyi saptanması gerekliliğini düşündürmüştür. AA'da IST ile birlikte birincil tedavide veya relaps/refrakter hastalarda tek bir ajan olarak oldukça etkili olan trombopoietin reseptör agonistleri (TPO-RA), değişken yanıt oranlarıyla MDS'de incelenmiştir. Düşük riskli MDS üzerine çok yakın tarihli bir faz I/II çalışmasında, eltrombopag maksimum 150 mg/gün dozunda verildi ve %44'lük toplam yanıt saptandı. Bu hastalarda, AML'ye transformasyon gözlenmedi ve düşük riskli trombositopenik MDS hastalarında faz III çalışması devam etmektedir. Androjenlerin AA'da gözlemlenen iyi sonuçlar göz önüne alındığında, MDS'de de denendi ve %60-70 civarında toplam yanıt bildirildi. Küçük bir vaka serisinde, altı hMDS hastasından dördü en azından kısmi bir yanıt gösterdi ve sonuç, IST ile tedavi edilen hastalardan bile daha iyiydi.

Son olarak, MDS ve AML'nin immün mikroçevresini hedef alan yeni ajanlardan söz etmek gerekir. Sabatolimab, adaptif ve doğuştan gelen bağışıklığı düzenleyen bir inhibitör reseptör olan TIM3'ü hedefleyen kontrol noktası inhibitörüdür (checkpoint inhibitör). Sabatolimab, MDS ve AML'de antilösemik immün yanıtı eski haline getirebilir. Diğer bir molekül, blokajı tümör fagositozunu indükleyen ve lösemi kök hücrelerini ortadan kaldıran bir makrofaj immün kontrol noktası ve "beni yeme" sinyali olan CD47'ye karşı monoklonal antikor Hu5F9-G4 (5F9)'dur. Bu ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Klonal evrim

hMDS'li hastalarda, beş yıllık yaklaşık %10-40 oranında AML'ye dönüşüm görülebilir. Bu dönüşüm hastalığın genetik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Kötü riskli sitogenetik (del7/7q, kompleks karyotip) ve moleküler lezyonlar (spliceosome, kohesin, DNA metilasyonu, TP53) taşıyan hMDS hastaları daha yüksek lösemik transformasyonu görülür. Bu, hMDS patogenezinde değiştirilmiş DNA hasarı onarım yollarının son zamanlarda gösterilmesi ile uyumludur. hMDS'nin

proinflamatuar bağışıklık sistemi, masum bir izleyici olmayıp, klonal ilerlemeyi hızlandırabilir: proinflamatuar sitokinler ve proapoptotik aracılar,kemik iliği progenitörlerinin apoptotik hızını artırabilir ve proliferatif uyarı ile somatik olarak mutasyona uğramış klonların gelişimini destekleyebilir.

Yaşam süresi ve prognostik faktörler

hMDS hastalarında klinik hMDS olmayanlara oranla daha iyidir. Bu vakalardaki prognoz hem IPSS hem de IPSS-R risk sınıflandırma modelleri tarafından doğru bir şekilde tahmin edilebilmesine rağmen, hiposelülerliğin kendi başına iyi bir prognostik faktör olduğu birçok çalışmada doğrulanmıştır. Ortanca sağkalım hMDS'de 33 ile 58 ay iken non-hMDS'de 19-28 ay arasında değişmektedir. Önemli olarak, iki büyük kohortta, hiposelülerliğin prognostik etkisinin hem IPSS, hem de IPSS-R'dan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kemik iliği hücreselliği, düşük riskli hastalığı olanlar arasında daha iyi prognoza sahip hastaların tanımlanmasını daha da kolaylaştırır. Yakın tarihli bir Japon çalışmasında, yüksek riskli IPSS hastalarında kemik iliği hücreselliği klinik sonucu etkilemediği gösterildi. Aynı çalışmada, hMDS hastalarında beş yıllık toplam sağkalım %66, beş yıllık progresyonsuz sağkalım %63, normo/hipersellüler MDS'de ise beş yıllık toplam sağkalım %49, beş yıllık progresyonsuz sağkalım %41 olarak bulundu. Sağkalım ve AML'ye ilerleme açısından hMDS'yi, normo/hipersellüler MDS ve AA ile karşılaştıran mevcut birkaç çalışmaya göre, hMDS, AA ve normo/hipersellüler MDS arasında yer aldı. Yaşam süresi ve AML'ye ilerlemenin öngörücülerini belirlemek için bazı bulgular araştırılmıştır. Örneğin, klinik parametreler (düşük performans durumu, Hb < 10 g/dL, serum laktat dehidrojenaz >600 IU/L) ile sitolojik kriterler (kemik iliği blast >%5) ve sitogenetik (-7/7q veya kompleks karyotipin varlığı) dahil olmak üzere 2012'de özel bir risk puanlama sistemi tasarlanmıştır.

Sonuç

hMDS'nin yeni DSÖ sınıflandırmasında yerini alması ile bu hasta gurubu artık daha iyi tanımlanmıştır. Klinikte iki farklı hMDS fenotipi ortaya çıkar: biri inflamasyon ve immün aktivasyon ile karakterize edilir ve AA'ya daha çok benzer. Burada artan sitotoksik hücreler ve bunların sitokinleri ve azalmış Treg hücreleri kemik iliği yetmezliğini destekler. Diğeri, düzenleyici/baskılayıcı hücrelerin hakim olduğu ve tümöre izin veren/kolaylaştırıcı bir ortama geçişin teşvik edildiği MDS'ye benzer. Bu son vakalara, genetik klonal seçilim ve artan lösemik evrim riski hakimdir. Klinik uygulamada, geçerli hMDS fenotipinin belirlenmesi, tedavi seçimine yardımcı olabilir, prognoz hakkında bilgi verebilir ve kişiselleştirilmiş klinik izleme/yeniden değerlendirme takvimi önerilebilir.

Solid Tümör Tedavileri Sonrası Uzayan Sitopeni

Dr. Can Acıpayam
Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş

Miyelotoksisite, sistemik antineoplastik tedavi veya kemik iliği üreten bölgelere radyoterapi alan hastalarda tedaviye ile ilişkili görülen en sık yan etkilerden biridir. Nötropeni, trombositopeni ve anemi dahil miyeloid sitopeniler, tedaviyle ilişkili miyelotoksisitenin en sık belirtileridir ve potansiyel olarak doz değişikliklerinin, doz gecikmelerinin veya tedavinin kesilmesinin en sık nedenlerinden biridir. Miyelotoksisite için risk faktörleri genel olarak üç tipte sınıflandırılabilir: Hastalıkla ilgili, konakla ilgili ve tedaviyle ilgili. Yüksek riskli febril nötropeni, trombositopeniye bağlı kanama ve anemiye bağlı kardiyopulmoner bozulmayı öngören faktörler hakkında bilgi sahibi olmak için risk altındaki hastaların onkolojide hızlı bir şekilde tanımlanması, yönetimi için yerleşik kılavuzların hızlı bir şekilde uygulanması ve klinik bozulmanın önlenmesi için kritik yararlar sağlayacaktır (1) (Tablo 1). Onkolojide ileri uygulamalar, genellikle miyeloid büyüme faktörlerinin uygulanması, kan ürünlerinin transfüzyonu ve nötropenik ateş gibi akut olayların yönetimi dahil olmak üzere sitopenilerin yönetimi birincil amaçtır. Bu müdahalelerin her biri, tedavinin risk ve faydalarına aşina olmayı gerektirir (1,2).

Kemoterapötik ajanların çoğu, doza bağlı bir şekilde miyelosupresyona neden olabilir. Bu ilaçlar arasında, alkilleyici ajanlar, piramidin analogları, antrasiklinler, nitrozoüreler, metotreksat, hidroksiüre ve mitomisin kemik iliği için oldukça sitotoksiktir. Ek olarak, orta veya

Tablo 1. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCICTC=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4).

Miyelotoksisite	***Tanım***	**Derecelendirme**
Anemi	100 mL kandaki hemoglobin miktarında azalma ile karakterize bir bozukluk.	Grade 1: Hgb < NAS–10.0 g/dL Grade 2: Hgb < 10.0–8.0 g/dL Grade 3: Hgb < 8.0 g/dL, transfüzyon endikedir Grade 4: Hgb < 6,2–4,9 g/dL, hayatı tehdit eden sonuçlar, acil müdahale gerekli
Nötropeni	Bir kan örneğindeki nötrofil sayısında azalma olduğunu gösteren laboratuvar test sonuçlarına dayanan bir bulgu	Grade 1: ANS < NAS–1,500/μL Grade 2: ANS < 1.500–1.000/μL Grade 3: ANS < 1.000–500/μL Grade 4: ANS < 500/μL
Febril nötropeni	ANS < 1.000/μL ile karakterize edilen bir bozukluk ve tek ölçümde ateşin> 38,3°C (101°F) veya 1 saatten fazla süreyle ateşin ≥ 38°C (100,4°F)	Grade 3: ANS < 1.000/μL ile karakterize edilen bir bozukluk ve tek ölçümde ateşin> 38,3°C (101°F) veya 1 saatten fazla süreyle ateşin ≥ 38°C (100,4°F) Grade 4: Yaşamı tehdit eden sonuçlar, acil müdahale endikedir
Trombositopeni	Bir kan örneğindeki trombosit sayısında azalma olduğunu gösteren laboratuvar test sonuçlarına dayanan bir bulgu	Grade 1: Plt < NAS –75.000/μL Grade 2: Plt < 75.000–50.000/μL Grade 3: Plt < 50.000–25.000/μL Grade 4: Plt < 25.000/μL

Hgb = hemoglobin; NAS = normalin alt sınırı; ANS = mutlak nötrofil sayısı; Plt = trombositler

yüksek dozda radyasyona maruz kalma, kemik iliği hematopoietik fonksiyonunu da baskılar. Akut miyelosupresyon, kemoterapi ve/veya radyasyondan kısa bir süre sonra meydana gelir ve kanser tedavisi sırasında aciliyet oluşturur. Bununla birlikte, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit/makrofaj-koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) veya eritropoietin (EPO) gibi hematopoietik büyüme faktörlerinin (HGF'ler) kullanımı ile son yıllarda yönetim önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu HGF'ler, öncelikle hematopoietik progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyararak kemik iliği hematopoietik fonksiyonunun geri kazanılmasını destekleme yeteneğine sahiptir (1,3,4).

Nötropeni klinik etkileri

Nötropeni, kemoterapinin en ciddi yan etkisi olarak bilinir ve genellikle hekimin ilaç dozunu düşürmesine veya ilaç uygulamasını kısıtlamasına neden olur ve bu da çoğu durumda tedavi başarısızlığına yol açar. Kandaki nötrofil miktarının azalması nedeniyle, tehlikeli enfeksiyon riski yüksektir (2). Kemoterapiye bağlı nötropeni (CIN), hızla bölünen hücrelere sitotoksik etkileri nedeniyle kanserde kullanılan sistemik tedavi ile ilişkili en yaygın doz sınırlayıcı toksisitelerden biridir. Nötrofillerin yanı sıra stroma ve sitokin ortamının elemanlarına zarar verir. Nötrofiller de dahil olmak üzere olgun granülositlerin ömrü 1 ila 3 gündür, bu nedenle hızlı bir mitotik aktiviteye sahiptirler ve sitotoksik hasara karşı daha uzun ömürlü diğer miyeloid hücre dizilerinden daha fazla duyarlıdırlar (trombosit ~10-12 gün, eritrositler ~120 gün). Nötropeni şiddeti ve süresi, konakçı ile ilgili faktörler ve tedavi rejiminin ikincil etkileri ile birlikte, nötropenik ateşler ve bakteriyemi dahil olmak üzere daha ciddi yan etkilere katkıda bulunur (1).

Febril nötropeni (FN), kemoterapinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Kemoterapiye bağlı nötropeni veya FN'li hastalar genellikle ateş ve/veya titreme ile başvururlar. Düşük riskli hastalar asemptomatik olabilir ve rutin laboratuvar değerlendirmesinde nötropenik olarak bulunabilir. Grade 3/4 CIN veya FN dereceli bir hasta için genel tedavi prensipleri, bozulma riskinin hızla değerlendirilmesini ve aynı anda kan kültürleri ve idrar tahlili dahil ek laboratuvar tetkikleri alınarak hastanın stabilize edilmelidir. Antibiyotik uygulaması da dahil olmak üzere nötropenik ateşlerin yönetimi için kurumsal kılavuzların veya daimi talimatların derhal uygulanması, daha ciddi komplikasyonları önlemek için çok önemlidir. G-CSF'nin ikincil profilaksi olarak kullanımı da incelenmiştir. Uluslararası tedavi kılavuzları febril nötropeni riski >%20 olan protokollerde profilaktik olarak granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımını önerirken; riskin %10-20 olduğu protokollerde hastaların bireysel risk faktörlerine göre hekim tarafından değerlendirilmesi ve gerek duyulduğunda tedaviye başlanılmasını önermektedir (1). Profilaktik antibiyotiklerin kullanımı, genel kanser popülasyonundaki yararlarını doğrulayan sınırlı veriler ve ilaca dirençli bakterilerin gelişmesiyle ilgili endişeler nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir. Ancak hematolojik malignitesi olan hastalarda veya kötü prognoz açısından yüksek risk taşıyan hastalarda profilaktik antibiyotikler düşünülmelidir (1). Kemoterapinin bir sonucu olarak febril nötropenisi olan hastalarda intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi endike değildir. IVIG tedavisi, kemoterapi ile ilişkili olmayan otoimmün ve kronik nötropeniler için kullanılmıştır (5,6). Granülosit transfüzyonu ciddi, tedavisi antifungallere veya antibiyotiklere yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonların tedavisinde endikedir (7).

Aneminin klinik etkileri

Anemi, kanserli hastalarda %30 ile %90 arasında değişen bir insidansla yaygın bir bulgudur. Anemi, kanser yönetimini zorlaştırır. Kemoterapi ilaçlarının malign hücreler üzerindeki etkinliğini de azaltabilir (1,2). Kanser hastalarında aneminin nedenleri, metabolik ve beslenme nedenleri, kronik hastalık, böbrek yetmezliği, kan kaybı, kemik iliği hastalığına bağlı yetersiz üretim, otoimmün bozukluklara bağlı periferik yıkım, ilaca bağlı eritrosit aplazisi ve kemoterapinin neden olduğu anemi (CIA) gibi çok çeşitlidir. Kemoterapiye bağlı anemi, kısmen kırmızı kan hücrelerinin yaşam döngüsü farklılığından dolayı CIN'den çok daha az yaygındır; bununla birlikte, kemoterapötik ajanlar, normal hematopoezin bozulması ve sitokin ortamının müdahalesi yoluyla anemiye katkıda bulunabilir. Anemili hastaya birincil yaklaşım şu şekildedir: Altta yatan nedenleri belirleyin, altta yatan nedeni/nedenleri tedavi edin, bireysel hasta özelliklerini dikkate alarak anemi semptomlarını değerlendirin ve her tedavi yaklaşımının risklerini ve faydalarını tartın. Tedavide komorbid durumların ve diğer katkıda bulunan faktörlerin tedavisi ile birlikte, CIA için birincil müdahaleler, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ve eritropoezi uyarıcı ajanların uygulanmasını içerir (1). Kemoterapinin neden olduğu anemide epoetin alfa ile tedavi bir alternatif olarak umut vaat etmektedir (8).

Trombositopeninin klinik etkileri

Trombositopeni ve kanama riski, kanser tedavisi gören kanser hastalarında özel bir zorluk teşkil etmektedir. Anemi gibi neden, altta yatan hastalık, komorbiditeler, ilişkili ilaçlar, hastalıkla ilgili yıkım veya tedavinin mitotik havuzdaki makrofajlar üzerindeki doğrudan etkisi dahil olmak üzere çok faktörlü olabilir. Kanserde ilaca bağlı trombositopeninin seçilmiş çeşitli mekanizmaları vardır (Tablo 2) (9). Nötropeni veya anemiden farklı olarak, kemoterapinin neden olduğu trombositopeni için koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı, kısmen trombopoietik ajanların hedef dışı etkilerine ilişkin endişeler nedeniyle henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. Postmitotik havuzdaki olgun bir trombositin ömrü 24 saat kadar kısa olabilir, bu nedenle sürekli bir değiştirme ihtiyacı vardır. Kemik iliği bozuklukları, devam eden periferik yıkımı veya splenomegali gibi sekestrasyonları olan hastalar, sürekli trombositopeni için özellikle risk altındadır. Terapötik trombosit transfüzyonu alan 3.447 hematoloji/onkoloji hastasını içeren bir veri tabanı analizi olan Trombosit Doz Çalışması (PLADO) (PLADO), profilaktik transfüzyon için önerilen kritik değer olarak trombosit sayısının 10.000/µL olduğunu bulmuştur. Spontan kanama riskinde önemli bir faktör olan endotel bütünlüğünü korumak için ≥ 5.000/µL'lik bir trombosit sayısının yeterli olduğu düşünülmektedir (1,2). Kemoterapinin neden olduğu trombositopeni (CIT) 100.000/µL 'den düşük trombosit sayısı olarak tanımlanır (9).

Pediatrik onkoloji hastalarında klinik olarak anlamlı trombositopeninin tedavisi için trombosit transfüzyonu tek yöntem olmaya devam etmektedir. Trombosit üretimini ve trombosit sayısını artırmak için romiplostim, eltrombopag, avatrombopag, lusutrombopag ve hetrombopag gibi rekombinant insan trombopoietin (rhTPO) veya trombopoietin reseptör agonistlerinin (TPO-RA) kullanımına artan bir ilgi vardır.

Tablo 2. Kanserde ilaca bağlı trombositopeninin seçilmiş mekanizmaları* (9).

Kemik iliği baskılanması	***Trombositler üzerindeki etkiler***
Pluripotent kök hücrelerin azalması Alkilleyici ajanlar (örneğin busulfan)	Trombosit yıkımının artması İmmün trombositopeni a. İmmun checkpoint inhibitörleri, fludarabin ve oksaliplatin b. Trombotik mikroanjiopati Gemsitabin, mitomisin-C
Olgun megakaryosit progenitörlerinin azalması Siklofosfamid, sisplatin	Trombosit apoptozunda artış Sisplatin
Megakaryositlerden trombosit dökülmesinin azalması Proteozom İnhibitörleri	Trombosit kinaz aktivitesinde azalma Sunitinib, dasatinib, imatinib

*Her mekanizma için ilgili ilaçlara örnekler verilmiştir.

Eltrombopag ve romiplostim gibi trombopoetin reseptör agonistleri (TPO-RA'lar), megakaryositler üzerindeki trombopoietin reseptörü ile etkileşim yoluyla trombosit üretimini arttırır. Eltrombopag ve romipostim, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılında immün trombositopeni tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. TPO-reseptör antagonistleri, yetişkin immün trombositopenik purpura tedavisi için onaylanmıştır, ancak henüz CIT tedavisi için etkili bulunmamıştır.

Rekombinant IL-11 (oprelvekin), Amerika Birleşik Devletleri'nde CIT için onaylanmış tek tedavidir. Ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlıdır. Interlökin-11, kemik, kondrositler, nöronlar, adipositlerin yanı sıra gastrointestinal ve bronş epiteli üzerindeki etkilerine ek olarak megakaryosit olgunlaşmasını da uyarır. Yetişkin solid tümör hastalarında yapılan çalışmalarda, trombosit sayısında artma ve ardından trombosit transfüzyonu ihtiyacında azalma olduğu gösterilmiştir. Pediyatrik veriler son derece sınırlıdır çünkü bu sitokinin birden fazla etki bölgesi nedeniyle belirgin yan etkileri vardır (9,10).

İmmün trombositopenik purpuraya (ITP) benzer bir sendrom, malignensisi olan hastalarda görülebilir. En sık ITP'ye yol açan hastalıklar arasında non-Hodgkin, hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi gelir. Bu hastalar, altta yatan hastalığın tedavisi etkili olabilse de, tıpkı primer ITP'li hastalar gibi steroidlere, rituksimab'a, splenektomiye ve TPO-RA'ya yanıt verir (9,10).

Sonuç olarak; Kemoterapi ve radyoterapi tedavisi ile ilişkili miyelotoksisite, kanser hastaları için yaygın ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir yan etkidir. Nötropeni, febril nötropeni, anemi ve trombositopeni, hastalığın, tedavi yaklaşımın ve hastanın bireysel özelliklerinin bir sonucu olarak karmaşık süreçlerin sonucudur. Tanımlanan kriterleri kullanarak bireysel riskin değerlendirilmesi, önleme, izleme ve tedavi stratejilerinin uygulanması, ayrıca hasta ve ailesi için beklentilerin belirlenmesi, daha ciddi tehlikeli olaylardan kaçınmak için esastır.

Kaynaklar

1. Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment. J Adv Pract Oncol. 2012;3(4):209-24.
2. Shahrasbi A, Armin A, Ardebili A, Rafie KS, Ansari M, Rabani M. Hematologic adverse effects following systemic chemotherapy. J Oncol Med & Pract. 2017;2:1.
3. Wang Y, Probin V, Zhou D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-Mechanisms of induction and implication for therapy. Curr Cancer Ther Rev. 2006; 2(3):271-279.
4. Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, Salimi T, Krenitsky J, Leone-Perkins ML, Girman C, Schlusser C, Crawford J. Patient Burden and Real-World Management of Chemotherapy-Induced Myelosuppression: Results from an Online Survey of Patients with Solid Tumors. Adv Ther. 2020;37(8):3606-3618.
5. Lustberg MB. Management of neutropenia in cancer patients. Clin Adv Hematol Oncol. 2012;10(12):825-6.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34(6):730-51.
7. Al-Tanbal H, Al Humaidan H, Al-Nounou R, Roberts G, Tesfamichael K, Owaidah T. The value and practicality of granulocyte transfusion: a single oncology centre experience. Transfus Med. 2010;20(3):160-8.
8. Kuhn JG. Chemotherapy-associated hematopoietic toxicity. Am J Health Syst Pharm. 2002;59(15 Suppl 4):S4-7.
9. Leader A, Hofstetter L, Spectre G. Challenges and advances in managing thrombocytopenic cancer patients. J Clin Med. 2021;10(6):1169.
10. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. Haematologica. 2022;107(6):1243-1263.

Hemofilide Devam Eden Klinik Araştırmalar

Dr. Can Balkan
Ege Üniversitesi, İzmir

Tıbbın her alanında olduğu gibi klinik alanda gerçekleştirilen ilaç araştırmaları da hayati bir önem taşımaktadır. Klinik ilaç araştırmaları yapılmaksızın yeni ilaçların geliştirilmesi ve insanlığın hizmetine sunulması imkansızdır. Tüm gelişmiş dünyada olduğu gibi ülkemizde de "nadir bir hastalık olan hemofili" alanında uluslararası işbirlikleri ile çok merkezli klinik araştırılmalar uzun süredir başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda hemofili alanındaki klinik çalışmalara ülkemizden katılan deneyimli merkezlerin sayısının 10'lu rakamlara ulaşması sonucunda bu alanda önemli deneyimler elde edilmiştir. Türkiye'de tüm medikal alanlarda yapılan klinik araştırmaların sayısı dünya ortalamasına göre % 1-2 dolayında iken, son 20 yılda gerçekleşen çabalar ile sadece hemofili alanında % 8-10'luk bir orana ulaşılması mümkün olmuştur.

Nadir hastalıklar içerisinde yer alan hemofili A'nın prevalansı 1:10.000, hemofili B'nin ise 1:50.000 olarak ifade edilmektedir. Hayat boyu sürmesi, nesilden nesile aktarılıyor olması ve tedavide kullanılan faktör konsantreleri ile diğer biyolojik ürünlerin yüksek maliyeti nedeniyle hemofili tedavisi "pahalı bir tedavi" olarak görülmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2015 yılında dağıtmış olduğu resmi Hemofili Karnesi sayısından bugüne yapılan projeksiyon ile günümüzde ülkemizde 6.000 hemofili A ve 1.000 dolayında hemofili B olgusunun var olduğu düşünülmektedir. Von Willebrand hastalığı ve nadir faktör eksikliklerini de içeren sayılar Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Türkiye'de resmi kayıtlı olan faktör eksiklikleri

Hastalık adı	*2015 yılı resmi sayısı*	*2022 tahmini sayı*
Hemofili A	4.860	6.000
Hemofili B	878	1.000
von Willebrand hastalığı	1.119	3.000
FVII eksikliği	700	800
Diğer Nadir Faktör eksiklikleri (FVII dahil)	2290	3.000

Hemofili tedavisinde yaklaşık 60 yıldır kullanılmakta olan plazma kaynaklı faktör konsantrelerine son 25 yılda rekombinant faktör konsantreleri eklenmiş ve ağır hemofilik bireyler için profilaksi tedavisi altın standart tedavi olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde de FVIII ve FIX konsantreleri 25 yılı aşkın bir süredir mevcut olup geri ödeme imkanı tüm hemofilik bireyleri kapsayacak şekilde %100'e ulaşmıştır. Türkiye, 5.000'den fazla hemofili hastasına düzenli tedavi geri ödemesi yapan dünyadaki 10 ülkeden biridir. Ancak ülkemizde henüz uzun etkili FVIII ve FIX ürünleri piyasaya girmemiştir. Ayrıca hemofili alanında ilk kez kullanıma giren deri altı ilaç olan emicizumab (Hemlibra®, Roche) Türkiye'de Sağlık Bakanlığı onayı almasının üzerinden yaklaşık 3 yıl geçmiş olmasına rağmen halen geri ödeme listesine alınmamıştır.

Hemofili doğumsal nadir bir hastalık olması nedeniyle herhangi bir klinik çalışmadaki en büyük güçlük yeterli hasta sayısına ulaşabilmektir. Bu nedenle hemofili alanındaki klinik çalışmaların hemen tamamı uluslararası ve çok merkezli klinik çalışmalar şeklindedir. Dünyada yapılan klinik ilaç araştırmaların sayısına ve niteliğine www.clinicaltrials.gov sitesinden ulaşılabilmektedir. Ülkemiz açısından bakıldığında hemofili konusu en çok klinik araştırma yapılan alanlardan bir tanesidir. Araştırma destekleyicileri yönünden bakıldığında Novo Nordisk ilk sırada iken (n=20),

bunu sırasıyla Takeda (n=10), Pfizer (n=9), Sanofi (n=7) ve Bayer (n=6) izlemektedir.

Uluslararası klinik araştırmalar, Dünyada hemofili tedavisinde kullanıma girmiş/girecek olan ancak ülkemizde henüz geri ödeme kapsamına alınmamış olan tedavilere hastalarımızın erken erişebilmesi için önemli bir fırsat oluşturmaktadır. Ülkemizde hemofili alanında uluslararası klinik araştırma yapan ilk 10 merkez tablo 2'de verilmiştir.

Ülkemizdeki hemofili araştırmalarının çoğunu Faz-3 daha az bir kısmını ise Faz-2 klinik araştırmalar oluşturmaktadır. Ülkemizde son 20 yılda hemofili A'da 41, inhibitörlü hemofili A'da 14, hemofili B'de 5 klinik araştırma yapılmış/yapılmaktadır. Bunların dışında von Willebrand hastalığıyla ilgili 4, faktör X eksikliğiyle ilgili 2, faktör VII eksikliğiyle ilgili 2 ve afibrinojenemi ile ilgili 2'şer klinik araştırma yapılmıştır.

Özellikle Faz-1 klinik araştırmalar hemofilide büyük önem taşımaktadır. Çünkü bu tip erken faz çalışmalar olmadan bir sonraki aşamalara geçmek, yani yeni ilaca ulaşmak mümkün olamamaktadır. Ülkemizde bu alanda Faz-1 klinik araştırma yapan bakanlık onaylı tek merkez Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji Bilim Dalıdır. Bu bölümde bugüne kadar toplam 6 adet hemofili Faz-1 araştırması yapılmıştır (Destekleyiciler; 4 Novo Nordisk, 1 Pfizer, 1 Takeda). Bu merkezde 2 baş araştırıcı ve 2 yardımcı araştırıcı, 1 laborant, 4 kıdemli hematoloji hemşiresi ve 12 farklı saha görevlisi hemofili klinik araştırmalarında aktif olarak çalışmaktadır.

İlave olarak son 20 yıldır gen tedavisi ile ilgili araştırmalar yoğun bir şekilde sürmektedir. İlk kez hemofili B'de 10 yıl önce Nathwani ve ekibi tarafından başarıyla yapılmış olup hastalardaki %5 FIX seviyesi azalmadan devam etmektedir. Hemofili A'da ise ilk kez Biomarin ile başlayan gen tedavisi takipte 5. yıla ulaşmış olup Faz-3 aşamasında da 2. yıl tamamlanmıştır. Hemofili A ve B'de yapılan AAV bazlı hücresel gen tedavisi çalışmaları ülkemizde de devam etmektedir. FDA ve EMA tarafından 2022 yılında onay alması beklenen 2 molekül; Biomarin firmasının AAV-5 kullanımı ile yaptığı Valrox (Roctavian) ve CSL- Behring firmasının Uniqure ile birlikte tamamladığı yine AAV-5 kullanımı ile tamamlanan ve Padua-FIX geni kullanılan Faz-3 projesidir.

Ülkemizde Faz-3 aşamasında yer alan hemofili A projesi ise Pfizer/Sangamo'nun AFFINE adlı çalışması olup 30 hastanın alımı tamamlanmıştır. Bir yıl sonra tamamlanması beklenmektedir. Bu çalışmada Ege Üniversitesi'nden 8, ülkemizden ise toplam 13 hemofili A hastası yer almaktadır. Gen tedavisi uygulaması sonrası yaklaşık 15 aylık süreye ulaşılmıştır. Halen kanaması olup FVIII uygulanan hastamız yoktur.

Hemofili-B'de ise Pfizer/Spark'ın SPK-9001 molekülü AAV-8 ile birlikte 2,5 yıl önce 4 hemofili B hastasına uygulanmıştır. Bu hastalardan üçü sıfır kanama ve sıfır faktör kullanımı ile başarıyla izlenmektedir. Ülkemizde gen tedavisine katılan Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi dışındaki merkezler Adana Acıbadem Hastanesi, Gaziantep Üniversitesi Erişkin Hematoloji ve Ege Üniversitesi Erişkin Hemofili Merkezidir.

Sonuç olarak, bugünlerde yapılan klinik ilaç araştırmaların yarınlarda güvenli olarak kullanacağımız ilaçlar olacağı bilinciyle ne kadar önemli bir süreç olduğu kuşkusuzdur. Klinik araştırmalar yapılmadan yeni ilaçlara sahip olamayacağımız bir gerçektir.

Tablo 2. Türkiye'de en çok uluslararası hemofili klinik araştırması yapan 10 merkez

1	Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi Hematoloji BD
2	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
3	Adana Acıbadem Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji BD
4	Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Pediatrik Hematoloji BD
5	Akdeniz Üniversitesi Pediatrik Hematoloji BD
6	Ege Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Erişkin Hemofili Merkezi
7	Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematoloji BD
8	Gazi Üniversitesi Pediatrik Hematoloji BD
9	Kocaeli Üniversitesi Pediatrik Hematoloji BD
10	Gaziantep Üniversitesi Erişkin Hematoloji BD

Kaynaklar

1. Kavaklı K. Türkiye'de Hemofili alanında Klinik Çalışmalar, Her Yaşta Hemofili Kitabı (Eds: Akdeniz A, Karakuş V, Antmen B, Şahin F), Ankara 2022: 428-38.
2. Lee C, Berntorp E, and Hoots K. (Eds) Textbook of Hemophilia, Third edition, Wiley Blackwell company, 2014, United Kingdom.
3. Kavaklı K. (Editör). Hemofili Rehberi - 2001. (366 sayfa) Ege Hemofili Derneği Yayınları No: 6 Meta Basım evi, İzmir.
4. Demir M. ve Ünüvar A. (Eds) Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu - 2021. Türk Hematoloji Derneği Hemofili Alt Komitesi yayını, Galenos yayınevi, İstanbul.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [published correction appears in Haemophilia 2021 Jul; 27: 699]. Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1-158.
6. Young G, Dunn A, Pipe S. Emicizumab for hemophilia-A with FVIII inhibitors. Exp Rev Hemat 2018; 11: 835-846.
7. Shapiro A, Astermark J, Benson G, Kavakli K, et al. Subcutaneous Concizumab prophylaxis in hemophilia-A and hemophilia-B with inhibitors: Phase-2 results. Blood 2019; 134: 1973-82.
8. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-assocaited virus vector-mediated gene transfer in Hemophilia-B. N Eng J Med 2011; 365: 2357-65.
9. Pasi KJ, Walsh L, Lester W, et al. AAV-5 FVIII gene transfer in severe hemophilia-A. N Eng J Med 2017; 377: 2519-30.
10. Miesbach W, Majar K, Coppens M. Gene therapy with AAV-5 human F-IX in adults with Hemophilia-B. Blood 2018; 131: 1022-31.

Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopenik Hasta

Dr. Deniz Yılmaz Karapınar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Trombositler kanamanın ilk fazında aldıkları görevin yanı sıra inflamasyon, yara iyileşmesi, endotel bariyer fonksiyonu, angiogenezis, doku rejenerasyonu, fetal vasküler ryeniden modellenmesi ve kemik oluşumunda da görev alırlar. Bu nedenle de pek çok organ ve sistemi etkileyen hastalıklarda rol oynarlar. Bu nedenle de yoğun bakımda farklı tanılarla izlenen hastalarda trombositopeni sıklıkla gözlenir.

Trombositopeni organ yetmezliği, vasküler sızıntı gibi kritik hastada çok sık rastlanan komplikasyonların gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Trombosit sayısında kademeli ancak anlamlı bir düşme bu komplikasyonların erken bir göstergesi olarak kabul edilmelidir. Her nekadar sepsis dışı yoğun bakım hastalarında prognostik önemi çok iyi değerlendirilmemiş olsa da yoğun bakımda ve hastanede yatış süresini uzattığı, mekanik ventilatörde kalış zamanının artırdığı, mortalite oranlarını yükselttiği gösterilmiştir. Kanama olmasa bile trombositopeni kritik hasta için sonlanımın bozulmasına neden olur. Başvuru sırasında hastanın trombositopenik olması sağ kalımı belirlemede anlamlı etkiye sahip değildir. Ancak derin veya uzamış trombositopeni ve trombositopeninin izlemde düzelmemesi prognozu olumsuz etkiler. Trombositopeni derinleştikçe sağ kalım da düşer. Aynı şekilde trombositopeninin süresinin uzaması da sağ kalımla ters orantılıdır. Yoğun bakım hastaşarında prognoz belirlemede kullanılan APACHE II skorunda trombosit sayısı dikkate alınır.

Görülme sıklığı: Erişkin yoğun bakım hastalarında trombositopeni sıklığı % 40-44 civarında iken çocuk yoğun bakım ünitelerinde %25-40 oranında trombositopeni görüldüğü bildirilmektedir. Yoğun bakımda izlenen yeni doğanlarda ise oran %25-35 arasında değişmektedir. Hastalarda sepsis geliştiyse trombositopeni görülme oranı %65-70 ' e yükselmektedir.

Etiyoloji: Yoğun bakımda yatan hastalarda trombositopeninin pek çok nedeni olabilir. Pseudotrombositopeni, hemodilüsyon, artmış tüketim, azalmış üretim, sekestrasyonda artış ve immun aracılı yıkım en başlıca nedenlerdendir ve bazen tek tek, bazen çeşitli kombinasyonlarla trombositopeniyi yaratabilirler. Altta yatan nedenin düzeltilmesi her zaman trombosit sayısının normalleşmesini sağlayamayabilir.

Pseudotrombositopeni, EDTA'nın antikoagülan olarak kullanıldığı kanlarda, GPIIbIIIa reseptör antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda söz konusu olabilir. Genel olarak kanama bulguları yoktur ve fizik bakı ve diğer laboratuvar bulguları trombositopeniye neden olacak bir duruma işaret etmez. Hastanın öyküsünde GPIIaIIIb reseptör antagonistleri ile tedavinin varlığı, sitratlı kanda hemogramın tekrar edilmesi halinde normal trombosit sayısının görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Ancak GPIIaIIIb tedavisi söz konusuysa sitratlı kanda da trombosit sayısının düşük bulunacağı unutlulmamalıdır.

Hemodilüsyon sıvılar ve/veya plazma infüzyonlarının yoğun olarak yapılması durumunda özellikle kanama veya şok tablosundaki hastalarda görülebilir

Trombositlerin tüketimi ile giden durumlar arasında *kan kaybı, yoğun künt trvamlar, yaygın damar içi pıhtılaşması sendromu, sepsis, ekstracorporeal dolaşıma maruziyet* en önemli nedenlerdir.

Karaciğer ve dalak büyüklüğü bulunan hastalarda *sekestrasyon* trombositopeni nedenleri arasında düşünülmeldir.

Hastanın öyküsünde *radyasyon maruziyeti, kemoterapi* alımı sorgulanmalı ve azalmış trombosit üretiminin diğer nedenleriyle birlikte değerlendirilmelidir. Diğer azalmış trombosit üretim nedenleri arasında *viral infeksiyonlar* özellikle HIV, EBV, CMV, HCV ile birlikte *kemik iliği infiltratif hastalıkları* düşünülmelidir. İnfiltratif kemik iliği hastalıkları arasında *lösemi, miyelodiplastik sendrom, solid tümörlerin metastazları* ilk akla gelenlerdendir ve kemik iliğinin malign hücrelerce doldurulması şeklinde görülür. Kemik iliğinde içleri glikojen ve yağ ile dolu makrofajların bulunmasıyla karakterli glikojen ve lipid *depo hastalıkları*, iliğin yağ hücreleriyle infiltre olmasıyla karakterli *aplastik anemiler*, kemik hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterli *osteopetrozis* de trombositlerin sayıca azalmasına yol açabilir. Özellikle çocuklarda *herediter trombositopeni* de akılda tutulmalıdır.

Çocuklarda özellikle olmak üzere trombosit sayısının düşüklüğüne eşlik eden diğer sitopenilerin, hepatosplenomegalinin varlığında, ateş yüksekliğinde *hemafagositik lenfohistiositozis* de ayırıcı tanıda bulundurulmalıdır.

Trombositlerin üretimi normal olmasına karşın yıkımının arttığı durumlar da yoğun bakım hastasında trombositopeninin önemli ve sık nedenleridir. Her ne kadar *immun trombositopeni*li hastalar genellikle oldukça iyi sağlık durumunda olsalar da nadiren kanamalar ve bazen sekonder ITPler yoğun bakımda görülebilmektedir. *İlaçla indüklenen ITP* de söz konusu olabilir. Genelde ilaç kullanımından 14 gün geçmesi beklenir ancak ilacın daha önceden de kullanılmış olduğu durumlarda ilaca başladıktan 3 gün sonrasında da görülebilir. Mukokütanöz kanamaların eşlik ettiği, ani çok düşük trombosit sayısına ateş ve titreme gibi sistemik bulgular da eşşlkik eder. Ancak kritik hastaların kullandığı çok sayıda ilaç vardır ve hangisi ile geliştiğini tespit etmek, infeksiyonlardan ayırt edebilmek çok kolay değildir. İlacın kesilerek hastanın takibi faydalı olabilir ancak bu hastalarda ilaç kesimi de her zaman mümkün olamayabilir. *İnfeksiyonlar ve sepsiste* gözlenen trombositopeni daha kademeli bir gidiş gösterir, infeksiyona yönelik biyokimyasal ve mikrobiyolojik mikolojik laboratuvar sonuçları ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Yoğun bakımlarda sık kullanılan heparin oldukça iyi bilindiği üzere trombositopeniyi başlatabilir ve *heparin induced trombositopeni* olarak tanımlanan bir tabloya yol açabilir. Heparin tedavisinin başlanmasından 5-14 gün içinde trombosit sayısının %50 düşmesiyle kendini gösteren, herhangi bir tromboembolik olayın eşlik etmediği, heparin bağımlı, trombosit aktive edici anti PF4/heparin antikorların varlığıyla karakterli bir durumdur. Tüketimle birliktelik gösteren diğer nedenler arasında *trombotik mikroanjipopatiler* bulunur. *Trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom* ve gebelikte *HELLP* sendromu bu grupta yer alır. Eşlik eden D Coombs negatif hemolitik anemi, periferik yaymada parçalanmış eritrositlerin varlığı ve LDH yüksekliği karakteristik özellikleridir.

Transfüzyon öyküsü olan hastalarda yüksek titrede anti HPA1a antikorların etkisiyle olan *posttransfüzyon purpura* gerçekleşebilir. Genellikle çok doğum yapmış donörlerden yapılan plazma içeren kan ürünleriyle transfüzyon sonrası saatler içinde gelişen akut bir tablodur. Trombositlere yönelik alloantikor aktarımıyla geçici trombosit düşüklüğü şeklinde kendini gösterir.

Kritik hastada trombositopeninin yönetimi

En çok korkulan sorun kanama olmasıdır ve hastalarda trombosit sayısı <20 000/mm3 olmadan kanama görülmesi beklenmez. Önerilerin dayandığı çalışmaların çoğu kemik iliğinin üretim bozukluğu ile ilişkili hastalıklarda yapılmıştır ve üretimin sağlıklı bir şekilde sürdüğü hastalıklarda bu sınırın daha da yukarılara çekilmesi mümkündür. Yoğun bakım hastalarında genellikle sorun trombosit tüketiminin artmasından kaynaklanır ve bu hastalarda trombosit süspansiyonu verilmesi bazen faydalı olmadığı gibi zararlı olup kliniğin kötüleşmesine neden olur. Şekil-1' de genel olarak kritik bir hastada trombositopeninin yönetiminde izlenecek algoritmik yaklaşım gösterilmiştir.

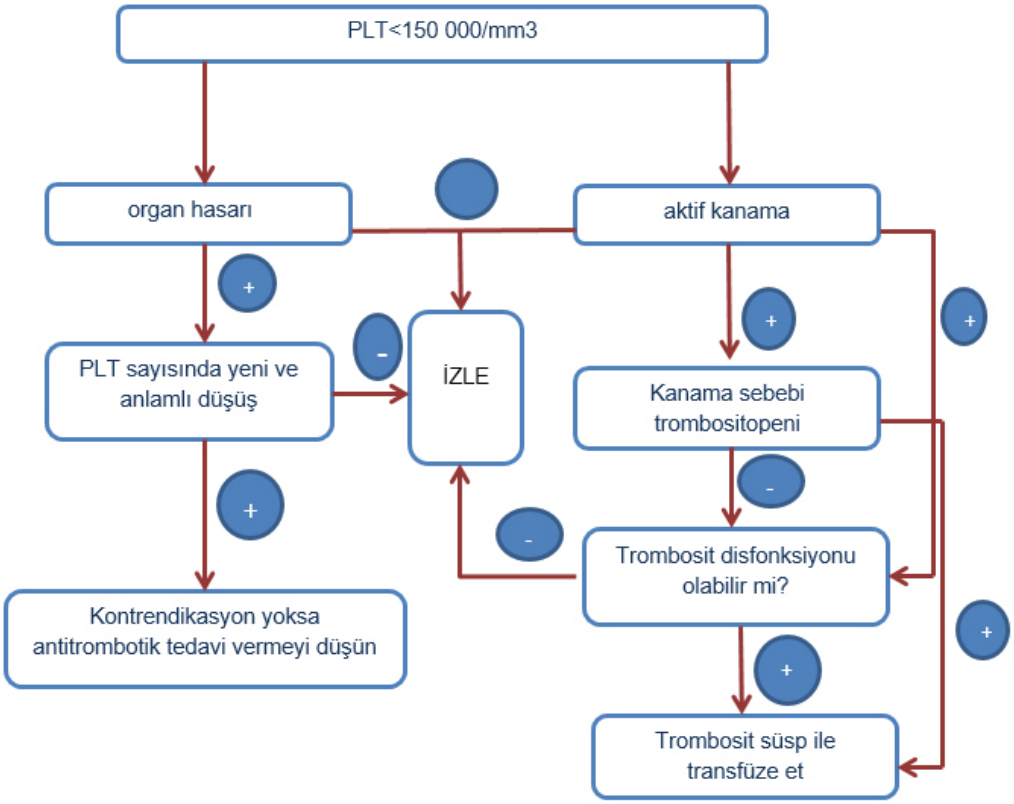
Postoperatif bakım veya travma sonrası izlem amacıyla yoğun bakıma kabul edilen hastalarda ilk birkaç gün içinde trombositopeni gelişebilir. Hastada aktif bir kanama yoksa, invaziv bir girişim yapılmayacaksa, trombosit sayısı çok düşük (<10 000/mm3) olmadığı sürece trombosit sayısının düzeltilmesi gerekli değildir. Yakından kanama takibi ve hemogramların sık görülmesi yeterlidir. Doku hasarı, yara iyileşmesi, kan kaybına bağlı olarak operasyonlardan sonra tüketimin artması ve bazen hemodilüsyon nedeniyle gelişen trombositopenilerin kemik iliğinin daha fazla çalışması ile kendiliğinden düzelmesi beklenir. Travmada da benzer mekanizmalar sorumludur ancak hemodilüsyon bazen çok öne plana geçebilir

Eğer heparin kullanan bir hastada büyük damarlarda venöz veya arteryel trombotik bir olay varsa tablonun HIT olduğuna ait şüphe pek olmaz. Bazen DIC ile trombositopeni ve trombotik olayların birlikte görülmesi mümkün olabilir. Malign hastalıklarda, antifosfolipid antikor sendromunda hem trombositopeni hem tromboz beraber görülebilir. Şok karaciğeri olarak da adlandırılan akut hepatik nekroz kumadin benzer etki gösterebilir.

Sepsis yoğun bakımda trombositopenin en sık sebebidir ve özellikle septik şoktaki hastalarda çok daha sıklıkla trombositopeni görülür. Sepsisli bir hastada uygun tedaviye rağmen trombositopeni derinleşiyor ve kanamalar tabloya ekleniyorsa DIC gelişmiş olabileceği mutlaka düşünülmeli, kan ürünleri ile transfüzyon, gerekliyse antitrombin, trombomodulin kullanılmalıdır. Stabil veya yükselmekte olan trombosit sayısı sepsisten iyileşmenin bir göstergesi gibi kabul edilerek hasta takip edilmelidir.

Sürekli renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda gözlenme sıklığı yüksektir ve %75'leri bulabilir. Trombositlerin membranlara adezyonu ile gelişebilen trombositopeni ECMO veya kardiyak asist device kullanan hastalarda da önemli bir sorun yaratabilmektedir. Hastalarda genellikle trombositlerin yaratacağı komplikasyonları engellemek amacıyla kullanılan heparin ile de HIT ortaya çıkabilir.

Trombozu olan trombositopenik hastada trombosit sayısının düşmesine yol açan neden ortaya konulmalıdır. DIC, HELLP, HUS, Antifosfolipid antikor sendromu varsa aydınlatılmalıdır. Hastalarda trombosit sayısı >50 000/mm3 ise güvenle antikoagülan tedavi uygulanabilir. Ancak hastanın trombosit sayısı 30-50 000/mm3 arasında ise antikoagülan tedavi için yarı ömrünün kısa olması nedeniyle klasik unfraksiyone



Şekil 1. Kritik Hastada Trombositopeni Yönetimi

heparin tercih edilmelidir. Trombosit sayısı <30 000/mm3 olan hastalarda ise kanama açısından ciddi bir risk oluşturabileceği için antikoagülan tedavi başlanması önerilmez, eğer mutlaka kulanılacaksa dozun azaltılması önerilir.

Kanamaolmayan durumlarda herhangi bir eşlik eden kanama açısından risk yaratan faktör de bulunmuyorsa (karaciğer, böbrek yetmezliği, DIC, koagülopati gibi) trombosit sayısının <10 000/mm3 olması; risk faktörü olması halinde 20-30 000/mm3 saptanması halinde trombosit transfüzyonu verilir. Eğer trombosit fonksiyonlarında bozukluk da varsa eşiğin 50 000/mm3 olarak yükseltilmesi gerekir. İntrakranyal kanama gibi nörolojik sorunlar yaratabilme olasılığı bulunan kanama risklerinde güvenli PLT sayısının 100 000/mm3 olarak kabul edilmesi uygun olur.

Eğer hastada invaziv bir girişim gerekliyse kanama sorunu olmadan profilaktik transfüzyon yapılmaktadır. Bu profilaktik transfüzyonlar açısından öncelikle işlem kesin yapılmalı mıdır; hayati bir önemi var mıdır tartışılmalı. Trombositopeni üretim yetersizliği ile mi ilişkili yoksa hızlı yıkım veya tüketim artışıyla mı ortaya çıkıyor bu bilinmeli. Eğer üretim yetersiz ise kanama riski herhangi bir invaziv işlemde daha yüksek olacağı için profilaktik trombosit suspsansiyonu PLT<50 000/mm3 iken evrilmeli diğer durumlarda ise kanama riski daha düşük olduğu için transfüzyon PLT<20 000/mm3 oluncaya dek ertelenebilir. İnvaziv işlemlerin işin ehli, mümkünse ekibin en kıdemli elemanları tarafından yapılması önerilir. Biopsilerde radyolojiden yardım almak örneğin işlemi USG eşliğinde yapmak komplikasyon riskini azaltır.

Trombositlerin mikrovaskler yapılarda tombusler oluşturması ve organ yetmezliklerine zemin hazırlaması nedeniyle trombositlerin fonksiyonlarını bozucu ajanların yoğun bakım hastalarında prognozu nasıl etkilediğini değerlendiren çalışmalar vardır. Örneğin aspirin kullanımının yararlı etkilerini gösteren çalışmalar vardır. Hastalarda çoklu organ yetmezliği, akut akciğer hasarı, mortalite azalıp hastane yatış süresi kısalmaktadır. Her hastaya antiplatelet ajan başlanmasının önerilmesini sağlayacak yeterli çalışma yoktur. Ancak hasta böyle bir tedavi almakta iken yoğun bakımda yatışı gerekli olmuşsa tedavinin trombosit sayısı 25000/mm3 altına düşmedikçe ve aktif kanama olmadıkça devam etmesi uygundur.

Kaynaklar

Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017: 8;2017:660-666.

Jonsson AB, Rygård SL, Russell L, Perner A, Møller MH. Bleeding and thrombosis in intensive care patients with thrombocytopenia - Protocol for a topical systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. 2019;63:270-273.

Thiele T, Selleng K, Selleng S, Greinacher A, Bakchoul T. Thrombocytopeniain the intensive care unit - diagnostic approach and management. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):239-50.

Zhu Y, Zhang J, Li Y, Liu F, Zhou Q, Peng Z. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. PLoS One. 2021;16:e0248671.

Jonsson AB, Rygård SL, Hildebrandt T, Perner A, Møller MH, Russell L Thrombocytopenia in intensive care unit patients: A scoping review. Acta Anaesthesiol Scand. 2021;65:2-14.

Zhou D, Li Z, Wu L, Shi G, Zhou J. Thrombocytopenia and platelet course on hospital mortality in neurological intensive care unit: a retrospective observational study from large database. BMC Neurol. 2020;20:220.

Thachil J, Warkentin TE. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? Br J Haematol. 2017;177:27-38.

Kasap T, Takçı Ş, Erdoğan Irak B, Gümüşer R, Sönmezgöz E, Gül A, Demir O, Şay Coşkun US. Neonatal Thrombocytopenia and the Role of the Platelet Mass Index in Platelet Transfusion in the Neonatal Intensive Care Unit. Balkan Med J. 2020 10;37:150-156.

Ghimire S, Ravi S, Budhathoki R, Arjyal L, Hamal S, Bista A, Khadka S, Uprety D. Current under standing and future implications of sepsis - induced thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2021;106:301-305.

Wang HL, Aguilera C, Knopf KB, Chen TM, Maslove DM, Kuschner WG. Thrombocytopeniain theintensivecareunit. J Intensive Care Med. 2013;28:268-280.

Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopeniaand its association with mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18:1469-1472.

Anthon CT, Pène F, Perner A, Azoulay E, Puxty K, Van De Louw A, Barratt-Due A, Chawla S, Castro P, Povoa P, Coelho L, Metaxa V, Munshi L, Kochanek M, Liebregts T, Kander T, Hästbacka J, Møller MH, Russell L; PLOT-ICU Investigators and the Nine-I Study Group. Platelet transfusions and thrombocytopenia in intensive care units: Protocol for an international inception cohort study (PLOT-ICU). Acta Anaesthesiol Scand. 2022;66:1146-1155.

Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, Payrastre B, Minville V. Platelets AreCriticalKey Players in Sepsis. Int J Mol Sci. 2019;20:3494.

Althaus K, Straub A, Häberle H, Rosenberger P, Hidiatov O, Hammer S, Nowak - Harnau S, Enkel S, Riessen R, Bakchoul T. Heparin-induced thrombocytopenia: Diagnostic challenges in intensive care patients especially with extracorporeal circulation. Thromb Res. 2020;188:52-60.

Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopeniais associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020; 506:145-148.

Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. Blood. 2016; 128:3032-3042.

Kalpatthi R, Kiss JE. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Heparin-Induced Thrombocytopenia, and Disseminated Intravascular Coagulation. Crit Care Clin. 2020; 36:357-377.

İzole MSS Nüksüne Yaklaşım: Çocuk Hastalıkları Yaklaşımı

Dr. Talia İleri
Ankara Üniversitesi, Ankara

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) tanı döneminde yaklaşık %5 sıklıkta karşılaşılan santral sinir sistem (MSS) tutulumu, tedavi sürecinde MSS'ne yönelik profilaksi uygulanmaması durumunda izlemde hastaların %50'sinde gelişebilmektedir. Günümüzde standart olarak uygulanan MSS profilaksisi ile MSS relaps insidansının %6'nın altına düşürülmesine karşın halen mücadele gerektiren önemli bir sorundur.

Hastalarda izole MSS relapsı gelişme zamanının prognostik önemi bulunmakta olup tedavi stratejileri bu doğrultuda planlanmaktadır. Bu alanda "Pediatric Oncology Group" (POG) tarafından yapılmış en önemli çalışma olan POG 9061'de, izole MSS lösemili çocuklar için ilk remisyon süresi (TR1) ≥ 18 ay olan olgularda 4 yıllık EFS %83 iken TR1 süresi <18 ay olan olgularda 4 yıllık EFS %46 ile dramatik olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca TR1 <18 olan olgularda mortalitenin 2.8 kat daha yüksek olduğu da gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde dünyada en sık kullanılmakta olan BFM, COG ve St. Jude gibi farklı kemoterapi protokollerinde risk grupları benzerlikler göstermekte olup tanıdan sonraki ilk 18 ayda gelişen relapslar "erken relaps" olarak kabul edilir.

İzole MSS relapsı olan birçok hastanın kemik iliğinde subklinik lösemi kanıtının olduğunun anlaşılması bu hastaların tedavi stratejisinde önemli değişikliklere yol açmıştır. Tedavide amaç sadece MSS içindeki lösemiyi yok etmek değil, daha da önemlisi beklenen bir kemik iliği relapsını da önlemek olmalıdır. Bu amaçla hastalara "sistemik tedavi, intratekal tedavi ve kranial radyoterapi" kombine olarak relaps zamanına göre farklı yoğunlukta uygulanır. Farklı merkezlerce uygulanan protokollerdeki ortak strateji MSS'ne geçişi yüksek olan ilaçlarla kemoterapiyi yoğunlaştırmak ve kranial radyoterapiyi tedavinin ilerleyen dönemlerinde uygulamak yönündedir.

İzole MSS gelişen olgularda kemoterapinin temelini oluşturan modifikasyonlar başarıyı belirgin etkilemektedir. Bunlar özellikle intratekal tedavinin üç ilaçla uygulanması ve MSS'e geçişi yüksek olan ilaçların tedaviye eklenmesidir. MSS relapsında üçlü intratekal kemoterapinin (methotreksat, sitarabin ve hidrokortizon) genellikle tek başına intratekal metotreksata göre daha üstün olduğu kabul edilir. Bu nedenle günümüzde birçok protol MSS relapsında üçlü intratekal tedaviyi tercih eder. MSS'e geçişi yüksek olan ilaçlar olarak da en çok metotrexate ve sitarabin tercih edilir. MTX dozu protokollere göre değişkenlik göstermekle birlikte 1-5 g/m2 arası dozların MSS'e geçişinin etkin olduğu gösterilmiştir.

Tedavi başarısı eskiden %50'yi geçmeyen izole MSS olgularında tedavi felsefesindeki ana değişim, izole MSS relapsından sonraki başarısızlıkların çoğunun nedeninin kemik iliği relapsı gelişimine bağlı olduğunun anlaşılmasından kaynaklanmıştır. Bu alanda en yol gösterici protokol olan POG 9061'de, 6 aylık yoğun sistemik kemoterapi ile kemik iliğindeki olası malign hücrelerin etkin şekilde kontrol edilmesinden sonra radyoterapi (kraniyal 24 Gy, spinal 15 Gy) verilmesi ile geç MSS relapsı olan hastalarda 4 yıllık EFS %83'lere çıkarılmıştır, erken relaps olgularında ise başarı %46 ile daha düşük kalmıştır. Takiben gelişen protokollerde radyoterapinin BOS penetrasyonuna sahip sistemik antilösemik ilaçların dahil olduğu etkin kemoterapi sonrasına çekilmesi ve geç relaps gelişen olgularda dozun 18 Gy'e indirilmesi ile benzer etkinlikte kontrolün sağlanabildiği, geç relapslarda spi-

nal radyoterapinin artık yerinin olmadığı netlik kazanmıştır. Çocukluk çağı lösemi tedavisindeki ana amaçlardan biri uzun vadeli yan etkileri iyileştiren stratejileri geliştirmek olduğundan nörobilişsel fonksiyonların korunması ve sekonder malignitelerin gelişimini önlemek adına bu sonuç çok önemlidir. Spinal radyoterapinin uzun vadede kardiyopulmoner, renal ve büyüme bozukluklarına neden olduğu da bir gerçektir. Özellikle tanıdan ≥18 ay sonra gelişen izole MSS relapsı gelişmiş olan hastalar, kemoterapi ve kraniyal radyoterapi ile %80'lere varan 5 yıllık sağkalımlara sahip olmalarına karşın 2. relaps ve radyoterapiye bağlı morbidite, tedavi başarısızlığının ve uzun dönemli sekellerin en önemli nedenleri olmaya devam etmektedir. COG tarafından yapılan ve sonuçları 2021 yılında yayınlanan AALL02P2 çalışmasında, kraniyal radyoterapi dozunun 1200 cGy'ye azaltılması denenmiş, ancak ne yazık ki 3 yıllık olaysız sağkalımın %64,3, genel sağkalımın %79,6, ikinci relapsın %46.1 görülmesi üzerine çalışma daha önceki tedavilerden daha başarısız bulunarak sonlandırılmıştır. Radyoterapinin ideal zamanlaması ve doz ayarlaması için halen daha ileri, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalığın kontrol altına alınmasının veya uzun süreli remisyon elde edilmesinin zor olduğu "erken relaps" grubunda COG tarafından yoğun vinkristin dozuna karşı standart doz almak üzere randomize edilerek yapılan çalışma, periferik nöropatinin sık gelişmesi üzerine sonlandırılmak zorunda kalınmıştır. "Erken kemik iliği relapsı" gelişen olgularda indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrasında HKHT uygulanması standart yaklaşım olarak kabul edilmekte iken "erken izole MSS relapsı" için bu yaklaşım tartışmalıdır. Tedavi başarısının <%50'lerde kaldığı erken relaps grubunu birçok merkez hematopoetik kök hücre transplantasyonu(HKHT)'nu hedefleyerek tedavi eder. COG tarafından yapılan çalışmada ilk üç tedavi bloğundan sonra allojenik HKHT uygulanan hastalarda 3 yıllık olaysız sağkalım %41.4, genel sağkalım ise %51.7 ile yine belirgin düşük bulunmuştur. Ancak HKHT ile kemoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmaların yapılabilmesi mümkün olmadığından kesin etkisi net söylenemese de erken izole MSS relapsı gelişen olgularda HKHT halen tedavinin bir parçasıdır.

Yoğun kemoterapi ve kraniyal radyoterapinin bir arada uygulandığı bu çocuklarda uzun dönem istenmeyen yan etkilerden korunmanın sağlanmasına yönelik çabalar devam etmektedir. Kraniyal radyoterapi dozunun 1800 cGy'den daha da azaltılarak 1200 cGy'ye düşürüldüğü COG AALL02P2 protokolü denemesinde tedavi başarısızlıklarında bir artış gözlemlenmesine rağmen, alternatif tedaviler araştırılmaktadır. Hangi izole MSS relapslı hastaların radyoterapi gerektirmeden tedavi edilebileceğini veya farklı alt grupların daha düşük veya daha yüksek dozlarda radyoterapi gerektirip gerektirmediğini belirlemeye yönelik gelecekteki çalışmalar bu alanda yol gösterici olacaktır. Özellikle immünoterapi ve hedef tedavilerin etkinliğini değerlendiren çalışma protokolleri günümüzde artan sayıda uygulanmaktadır. Bunlar arasında tedaviye blinatumomab bloklarının eklenmesinin etkisini veya "chech point inhibitörü" olan nivolumabın eklenmesi ile blinatumomab'ın etkinliğinin artırılıp artırılmayacağını, "CAR-T cell" tedavilerinin etkinliğini araştıran çalışma protokolleri sayılabilir. Amaç en etkin ama aynı zamanda kısa-uzun vadede en az yan etkiye sahip tedavilerin uygulanması ile hastalık kontrolünün sağlanmasıdır.

Kaynaklar

1. Cancela CS, Murao M, Viana MB, de Oliveira BM. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012; 34(6):436-41.
2. Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M, et al. Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic leukaemia prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial. PLoS One. 2014; 9(10):e108107.
3. A K Ritchey 1, B H Pollock, S J Lauer, Y Andejeski, J Barredo, G R Buchanan. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol. 1999; 17(12):3745-52.
4. Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia isolated to the central nervous system. Biol Blood Marrow Transplant. 2008; 14(6):685-692.
5. Gabelli M, Zecca M, Messina C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. Bone Marrow Transplant. 2019; 54(2):275-283.
6. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. 2008; 9(3):257-268.
7. Lew G, Chen Y, Lu X, Rheingold SR M et al. Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433. Haematologica. 2021; 106(1):46-55.
8. Hastings C, Chen Y, Devidas M et al. Late isolated central nervous system relapse in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensified systemic therapy and delayed reduced dose cranial radiation: A report from the Children's Oncology Group study AALL02P2. Pediatr Blood Cancer. 2021; 68(12):e29256.
9. Tang J, Yu J, Cai J, Zhang L et al. Prognostic factors for CNS control in children with acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. Blood. 2021; 138(4):331-343
10. Pui CH. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol 2008; 9: 257–68
11. Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M et al. Outcome of Central Nervous System Relapses In Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia – Prospective Open Cohort Analyses of the ALLR3 Trial. PLoS One. 2014; 9(10):e108107.
12. Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Isolated to the Central Nervous System. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):685-92.
13. Gabelli M, Zecca M, Messina C et al. Hematopoietic stem cell transplantation for isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. Bone Marrow Transplant. 2019; 54(2):275-283.
14. Gorshein E, Kalathil S, Gharibo M. Prolonged Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia with Intrathecal Treatments for Isolated Central Nervous System Relapse. Case Rep Hematol. 2018; 2018:8765285.
15. Barredo J, Ritchey AK. Controversies in the management of central nervous system leukemia Pediatr Hematol Oncol. 2010; 27(5):329-32.

16. Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. Blood. 2007; 110(12):4022-9.
17. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ et al. Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Intensive Systemic Chemotherapy and Delayed CNS Radiation: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006; 24(19):3142-9.
18. Piette C, Suciu S, Bertrand Y, et al. Long-term outcome evaluation of medium/high risk acute lymphoblastic leukaemia children treated with or without cranial radiotherapy in the EORTC 58832 randomized study. Br J Haematol. 2020; 189(2):351-362.
19. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer. 2013; 49(6):1346-55.
20. Leahy AB, Newman H, Li Y, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. Lancet Haematol. 2021; 8(10):e711-e722.
21. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW.. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. Curr Hematol Malig Rep. 2018; 13(5):396-406.
22. Jacoby E, Ghorashian S, Vormoor B et al. CD19 CAR T-cells for pediatric relapsed acute lymphoblastic leukemia with active CNS involvement: a retrospective international study. Leukemia. 2022; 36(6):1525-1532.
23. Locatelli F, Moretta F, Rutella S. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. Curr Opin Oncol. 2013; 25(6):707-15.
24. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. Blood. 2020; 136(16):1803-1812

Ülkemizde Talasemi Hastalarında Son Durum

Dr. Elif Güler Kazancı
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bursa

Ülkemizde Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı çok sık görülmektedir. Sağlıklı Türk popülasyonunda beta-talasemi taşıyıcı sıklığı %2.1'dir. Bu sayı farklı bölgelerde artmakta, taşıyıcılık sıklığı %13'e kadar yükselmektedir (Antalya %13, Edirne %6,4, Urfa %6,4, Aydın %5,1, Antakya %4,6, İzmir %4,8, Muğla %4,5, İstanbul %4,5). Akdeniz, Ege ve Trakya bölgeleri taşıyıcılığın yüksek olduğu bölgelerdir (1-3). Son verilere göre Türkiye'de yaklaşık 1.693.605 taşıyıcı ve 6.147 talasemi hastası mevcuttur. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Hemoglobinopati Kontrol Programı verilerine göre 2017-2022 arasında her ikisi de taşıyıcı olan 7.013 yeni çift ve yıllık ortalama; her ikisi de taşıyıcı 1.000 yeni çift saptanmıştır .

Türkiye'de çok sayıda Hb varyantının görülmesi, Anadolu'da yıllar boyunca çok çeşitli ırk ve kültürlerin yaşamasından ve akraba evliliklerinden kaynaklanmaktadır. Türkiye'de yapılan her dört evlilikten biri akraba evliliğidir.(% 21.7) Ülkemizde kalıtsal kan hastalıklarının erken dönemde saptanması ve önlenmesi amacı ile 30.12.1993 tarihinde 3960 sayılı ''Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu'' çıkmıştır. Bu çerçevede 1994 yılında Bakanlığımıza bağlı olarak Antalya, Antakya, Mersin ve Muğla'da talasemi merkezleri kurulmuştur. 23.06.2001 tarihinde, Sağlık Bakanlığının koordinatörlüğünde ülkemizde talasemi ve hemoglobinopati konusunda çalışan tüm merkezler, vakıflar ve derneklerin katılımıyla ''Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'' kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı tarafından 2003 yılında hemoglobinopatilere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması amacıyla ''Ulusal Hemoglobinopati Kontrol Programı'' başlatılmıştır.

Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olması ve akraba evliliklerinin %70'inin 1. derece akrabalar arasında yapılması, evlilik öncesi tarama testleri ile yeni hasta doğumunun engellenebilmesi ve koruyucu hekimlik ile diğer ülkelerde kat edilen mesafeler göz önüne alınarak ''Hemoglobinopati Kontrol Programı'' başlatılmıştır. Bu program hemoglobinopati taşıyıcılığının sık görüldüğü Konya, Karaman, Burdur, Isparta, İzmir, Denizli, Manisa, İstanbul, Bursa, Çanakkale, Kütahya, Gaziantep, Kahramanmaraş, Antalya, İçel, Hatay, Ankara, Tekirdağ, Edirne, Diyarbakır, Bilecik, Kırklareli, Kayseri, Sakarya, Kocaeli, Şanlıurfa, Eskişehir, Batman, Düzce, Adana, Aydın, Muğla gibi riskli 33 ilde başlamıştır. 2013 yılında riskli 8 il (Afyon, Kilis, Mardin, Osmaniye, Siirt, Şırnak, Uşak, Yalova) eklenerek 41 ile, 2019 yılı itibariyle de tarama programı 81 ile yaygınlaştırılmştır. Program kapsamında, ülkemizde sık görülen kalıtsal kan hastalıklarından talasemi ve orak hücreli anemi başta olmak üzere anormal hemoglobinlerin koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında önlenmesi ve mücadele edilmesine yönelik tedbirlerin ve bu hastalıkların tanı ve tedavilerine yönelik faaliyetlerin usul ve esaslarını düzenlemek amacıyla ''Kalıtsal Kan Hastalıklarından Hemoglobinopati Kontrol Programı İle Tanı Ve Tedavi Merkezleri Yönetmeliği'' hazırlanmış ve 24 Ekim 2002 tarihli ve 24916 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanmıştır. Bu yönetmelik; Kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek ve özel hukuk tüzel kişilerinin kalıtsal kan hastalıklarından hemoglobinopatilere yönelik eğitim, tarama, genetik danışma, doğum öncesi ve sonrası tanı, hastaların tedavilerine ilişkin her türlü faaliyetler, tanı ve tedavi merkezleri, kayıt, bildirim, sevk ve izin işlemlerini kapsamaktadır. Bu yönetmeliğe dayanılarak bir Hemoglobinopati Bilim Kurulu

oluşturulmuş ve program kapsamındaki illerde 3 düzey Hemoglobinopati Tanı ve Tedavi Merkezleri açılmaya başlanmıştır.

Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Tarama Programı Saha Rehberi 2018 yılında yayımlanmış olup programın uygulama basamakları il sağlık müdürlüklerini ve sağlık kuruluşlarının sorumlulukları rehberde yer almıştır.

Ayrıca 2016 yılında yayımlanan Hemoglobinopati Tanı Rehberi ile birinci basamakta hizmet veren biyokimya uzmanlarına yönelik olarak; HPLC ve hemoglobin elektroforezi ile elde edilen verilerin, tam kan sayımı, demir-ferritin vb. testlerle birlikte değerlendirilebilmesini sağlayarak biyokimya uzmanlarına yol göstermek amaçlanmıştır.

Yıllar içinde programın yaygınlaşması ile tarama oranları program illeinde evliliklerin %32'sinden %83'üne çıkmış, saptanan her ikisi de taşıyıcı çift sayısı 2003 yılındaki değeri olan 472'den, 2018 yılında 1419'a ulaşmış, doğan hasta bebek sayısı 300'lerden 100'ün altına inmiştir. 2003 yılından bu yana program illerinde 500 binin üzerinde taşıyıcı saptanmış, yıllar içinde hemoglobinopatili doğan bebek sayısı 2/3 oranında azalmıştır. Taşıyıcılar içerisinde en sık talasemi taşıyıcılığı (%61) saptanırken, hastaların dağılımında yine talasemi majör 1.sırada, orak hücre anemisi 2. sırada, diğer hemoglobinopatiler 3. sıradadır.

Programın 81 ile yaygınlaşması ile bir yandan kapsayıcılığı artarken bir yandan buna uygun kayıt ve raporlama ihtiyaçları doğmuştur. Sağlık Bakanlığının mevcut bilişim altyapısı üzerinden verilerin daha yakın takip edilmesi amacıyla çalışma yürütülmekte, diğer yandan standardizasyonun sağlanabilmesi için mevzuat çalışmaları sürdürülmektedir. Evlilik Öncesi Sağlık Raporları ile ilgili mevzuat bu kapsamda güncellenmekte ayrıcı Kalıtsal Hastalıklarla Mücadele Yönetmeliği için ilgili Bakanlıklarla hazırlık yapılmaktadır. Ayrıca özellikle Türkiye'de yaşayan geçici koruma altındaki Suriyeliler için bu grupta doğurganlığın daha yüksek olması ve hemoglobinopatilerin sık görülmesinin yanısıra Türk vatandaşları ile artan evlilikler bu grubun özellikli bir grup olarak program kapsamında değerlendirilmesini gerektirmekte ve buna yönelik çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya kaymaktadır. Tüm koruyucu sağlık hizmetleri programlarında olduğu gibi bu programda da farkındalık çalışmaları önemli bir yer tutmakta olup, bu alanda yapılacaklar katkı sağlayacaktır.

Türkiye'de hemoglobinopatilerin mevcut durumunu saptamak amacıyla; Sağlık Bakanlığınca 2002 yılında hazırlanan standart bir form, 81 ilin Sağlık Müdürlüklerine gönderilmiş ve illerindeki hemoglobinopati vakalarını bildirmeleri istenilmiştir. Bu çalışmada tespit edilen hemoglobinopati vaka sayısı ve dağılımı aşağıda yer almaktadır. Bu çalışmanın sonucunda Türkiye Hemoglobinopati Haritası oluşturulmuştur .2004 yılında yıllık 300 yeni hasta doğumu gerçekleşirken evlilik öncesi tarama programının yaygınlaşması ile 2014 yılında bu rakam yıllık 34'lere kadar gerilemiştir. Hemoglobinopati kontrol programının hedefine ulaşabilmesi ve programın etkili bir şekilde yürütülebilmesi için kayıt ve takip sisteminin düzenli olması şarttır. Bu amaçla Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ve Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü'nün Hemoglobinopati Tarama Veri Sistemi üzerindeki çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Canatan D, Aydınok Y (Eds). Talasemi ve hemoglobinopatiler tanı ve tedavi kitabı, Talasemi Federasyonu, 2007, Antalya.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü, "Hemoglobinopati Kontrol Programı" (Ed. Duran Canatan, Ed.Yeşim Aydınok), Talasemi ve Hemoglobinopatiler: Tanı ve Tedavi, Talasemi Federasyonu, 2007, Antalya, s.(29-34).
3. Canatan D:Talasemi ve hemoglobinopatilerin dünyada ve Türkiye'de durumu. Editör: Duran Canatan Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji Talasemi Özel sayısı 3(1): 1-4, 2010.
4. Güler Kazancı E, Bener S,Tezel B, Altuntaş F, Karakaş Z, Altuner Y. Preimplantasyon Genetik Tanı Tedavisinin Geri Ödeme Kapsamına Alınmasının Talasemi Hastalığı Özelinde Değerlendirilmesi ve Geri Ödeme Kurumlarınca Yapılan Harcamalar Çalışması, TKHK -2015, Ankara.
5. Aydınok Y., Keskinkılıç B. Tezel B., Türkiye'de Hemoglobinopati Kontrol Programı. Türkiye Klinikleri (Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi) 2022. Talasemi Ve Hemoglobinopatilerdin Önlenmesinde Laboratuvar, Genetik Ve Prenatal Tanı ISBN:978-625-401-607-3

Hematopoetik Kök Hücre Biyolojisi

Dr. Emel Özyürek
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara

Hematopoetik kök hücrenin (HKH) fonksiyonel tarifi, hem kendiliğinden yenilenme ("self-renewal": hücre bölünmesi yoluyla kendinden bir yavru hücre üretimi) hem de multipotent değişimi/diferensiasyonu ("HKH'den olgun erişkin hematopoetik hücre serilerinin üretimi) kapsamaktadır. Yani, HKH tüm kan hücrelerinin üretimini yaparken, aynı zamanda kendini yenileyerek daha fazla HKH yapılmasını da sağlamaktadır. Erişkin bir insanın her gün 10^{-11}-10^{-12} yeni kan hücresine ihtiyacının olduğu bildirilmektedir. HKH, daha çok kemik iliği, dalak ve karaciğerde bulunmaktadır. HKH, fare ve insanlarda kemik iliği hücrelerinin %0,05'ini oluşturmaktadır.

HKH'nin özelliklerini şöyle sırayabiliriz:

1. Radyasyondan koruyucu:
   Radyasyondan koruma yeteneği, letal doz radyasyona bağlı kemik iliği yetmezliği gelişen bir canlıda, bir hematopoetik progenitor popülasyonunun hızla yeterli kemik iliği aktivitesi oluşturarak hayat kurtarması olarak tanımlanabilir.

2. Koloni oluşturucu ünite-dalak (CFU-S):
   HKH için orijinal test, koloni-oluşturucu ünite-dalak (CFU-S) olarak adlandırılmaktadır. Bu testte, letal doz radyasyon verilen farelere HKH enjeksiyonundan 8-13 gün sonra primitif kemik iliği progenitörlerden oluşan hematopoetik hücre nodüllerinin dalakta oluştuğu görülmektedir.

   Uzun yıllar, bu kolonileri HKH'lerin oluşturduğu düşünülürken, hem geçici hem de uzun-dönem rekonstitüsyon yapan multipotent progenitörlerin geç CFU-S aktivitesine sahip olduğu gözlenmiş; 12. günde saptanan CFU-S'ın büyük oranda geçici progenitörlerden oluştuğu, uzun-dönem rekonstitüsyon yapan progenitörlerin ise daha çok, CFU-S aktivitesine sahip hücreleri ürettiği görülmüştür.

3. HKH hücre siklüsü dağılımı:
   Uzun-dönem rekonstitüsyon yapan HKH' ler retroviral enfeksiyona refrakter oldukları gibi, hücre-siklüsü özgül kemoterapötiklere de dirençli görünmektedirler. Hoechst analizlerine göre, Thy-1^{lo} SCA-1^{+} $Lin^{-/lo}$ hücrelerin %15-20'si S/G2/M fazında bulunmakta olup, bu popülasyonda hem geçici hem de uzun-dönem rekonstitüsyon yapan progenitörler mevcuttur. Thy-1^{lo} SCA-1^{+} $Lin^{-/lo}$ ve G0/G1 fazında olan hücrelerin çoğu uzun-dönem rekonstitüsyon yapan progenitörlerdir . Uzun-dönem rekonstitüsyon yapan progenitörlerin %4'ünün, geçici hücrelerin ise %18'inin S/G2/M fazında olduğu görülmektedir.

4. HKH'nin self-renewal/kendiliğinden yenilenme özelliği:
   HKH'nin kendiliğinden yenilenme ve multipotent değişim/diferansiasyon kapasiteleri, HKH multipotent progenitorlara değiştikçe kaybedilmektedir. Klonal transplantasyon testlerinde, HKH'nin kendiliğinden yenilenme kapasitesi kaybedilmeden önce hücre serilerine değişim taahhüdünün ("commitment") olduğu bilinmektedir. HKH multipotent değişim model veya grafiklerinde, HKH'nin basamak tarzında değişimi tanımlanmakla birlikte, aslında hematopoez devamlı bir hücre serileri değişim işlevi şeklinde gerçekleşmektedir.

5. HKH'nin toplanması ve in vitro kültürü: HKH biyolojisi konusunda bildiklerimizin artmasına rağmen, HKH'nin in vitro koşullarda kültürü ve uzun süreli idamesi ve ekspansiyonu halen tam gerçekleştirilememiştir.

HKH'ler FACS (florosanla aktive edilmiş hücre toplama/sorting) yöntemiyle izole edilmektedir. Pek çok erişkin fare HKH belirteci belirlenmiş olmasına rağmen, sıklıkla $CD150^{+}CD48^{-}CD34^{-/lo}CD117^{+}Sca1^{+}Lin^{-}$ (seri $belirteci^{-}$) kemik iliği hücre popülasyonu, erişkin farenin uzun dönem kendiliğinden yenilenme kapasitesine sahip HKH izolasyonu için kullanılmaktadır. Buna karşın, insan HKH'sini tanımlamak için, $CD49f^{+}CD90^{+}CD45RA^{-}CD34^{+}CD38^{-}Lin^{-}$ belirteçleri kullanılmaktadır. Bunların kullanılmasına rağmen, hiç bir immünfenotiplendirmede %100 saf fonksiyonel HKH'nin ayırılması mümkün olmamaktadır. Tek hücre analizlerinde, fare ve insandan toplanan HKH'lerin aslında, belirgin olarak heterojen olduğu bildirilmektedir. İnsan HKH eks vivo kültürlerinde CD49f ve CD38'den ziyade, EPCR ve ITGAM3'ün daha güvenilir belirteçler olduğu bildirilmektedir.

HKH, kolay ulaşılabilir bir organdan elde edilebildiğinden, klinikte hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HKHT), hematopoetik kök hücre aracılığıyla gerçekleştirilen gen tedavilerinde aktif olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda gen tedavileri gerçekleştirilen hastalardaki çalışmalar HKH hakkındaki bilgilerimizi arttırmaya devam etmektedir.

HKH ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, klinikteki kullanımı ile ilgili; HKHT, gen tedavileri gibi tedavilerde daha başarılı uygulamalara geçmek veya mevcut uygulamaların iyileştirilmeleri mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Morrison SJ, Uchida N, Weissman IL. The biology of hematopoetic stem cells. Annu Rev Cell Dev Biol 1995;11:35-71
2. Wilkinson Ac, Igarashi KJ, Nakauchi H. Haematopoietic stem cell self-renewal in vivo and ex vivo. Nat Rev Genet 2020;21(9):541-554.
3. Huang X, Broxmeyer HE. Progress towards improving homing and engraftment of hematopoietic stem cells for clinical transplantation. Current Opinion in Hematology. 2019;26(4):266-272.
4. Talib S, Shepard KA. Unleashing the cure: Overcoming persistent obstacles in the translation and expanded use of hematopoietic stem cell-based therapies. Stem Cells Translational Medicine 2020;9(4):420-426.
5. Lamsfus-Calle A, Daniel-Moreno A, Ureña-Bailén G, Raju J, Antony JS, Handgretinger R, Mezger M. Hematopoietic stem cell gene therapy: The optimal use of lentivirus and gene editing approaches. Blood reviews 2020;40:100641.
6. Morgan RA, Gray D, Lomova A, Kohn DB. Hematopoietic stem cell gene therapy: progress and lessons learned. Cell stem cell 2017;21(5):574-590.
7. Drysdale CM, Tisdale JF, Uchida N. Immunoresponse to gene-modified hematopoietic stem cells. Molecular Therapy-Methods & Clinical Development 2020;16:42-49.

İndolen Lenfoma Yönetiminde Minimal Artık Hastalığın Rolü Var mıdır?

Dr. Erman Öztürk
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Foliküler lenfoma (FL), Marjinal zon lenfoma (MZL) ve Mantle hücreli lenfomaların (MHL) bir kısmı en yaygın görülen indolen lenfomalardır. Hastalarda tedavide kür sağlanamadığından, çoğunlukla ileri yaş olan bu hastalarda hedef yaşıtları kadar bir yaşam beklentisi elde edebilmektir. Bu yaşam beklentisini ön görebilmek için bazı risk belirteçleri günümüzde kullanılmaktadır. Foliküler lenfoma için FLIPI, Mantle hücreli lenfoma için MIPI bunlardan bazılarıdır. Bu belirteçlerle bile bazı hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) istendiği ölçüde ön görülememekte, tedavi planlamaları halen kişiye özel düzenlenememektedir. Bu amaçla akut lösemi tedavisinde pratik kullanım alanı bulmuş minimal artık hastalığın (MAH) bu hasta grubunda da tedavi yönetiminde rol alıp alamayacağı 1990'lı yıllardan beri çalışılmaktadır. (1) MAH, indolen lenfomalar arasında en çok FL hastalarında çalışılmıştır.

Foliküler lenfoma tanısında histokimyasal özellikleri dışında genetik belirteçleri ile tanınabilmektedir. t(14;18)(q32;q21) tümör hücrelerinde anti apoptotik gen olan BCL2 gen ifadesinin düzenlenmesini bozarak hücrenin apoptoz mekanizmasını bozmaktadır. Bu translokasyon sonrasında hibrid bir gen olan BCL2/IGH geni ortaya çıkmaktadır ve PCR ile tespit ve takip için iyi bir hedef oluşturmaktadır. BCL2/IGH geni FL'de tanı anında %70-90 oranında tespit edilebilmektedir. (2, 3) Tanı anında bu genin varlığının tespitinin prognozu etkilediği ve etkilemediğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Hatta tanı anındaki tümör yükünün PFS ve OS'yi FLIPI skorundan bağımsız etkilediği de gösterilmiştir. (4, 5) İleri evre dışında erken evrede dahi tanı anında PCR ile tespit edilmiş tümör yükünün prognostik olabileceği bildirilmiştir. (6) Bu çalışmalarda hedef genin tespit edilme yerinin (kemik iliği veya periferik kan) prognozu değiştirebileceği belirtilmiştir. (7, 8) MAH'ın değerlendirmesinde kemik iliği çoğu zaman, periferik kana göre daha sağlıklı sonuçlar vermektedir.

Erken evre lokalize FL'da tümör hücreleri ve BCL2/IGH mutasyonu periferik kanda tespit edilebilmektedir. (9) Radyoterapi sonrası MAH negatifliği %50 oranında görülmüş ve MAH (+) hastalara rituksimab konsolidayonu uygulandıktan sonra moleküler tam remisyon oranları %82'ye yükselmiştir. Bu hastaların MAH (+) kalanlara göre nüks olasılıklarının düştüğü saptanmıştır. (6)

Diğer hasta gruplarında görüntüleme ve PCR ile yanıt değerlendirmesi beraber yapıldığında PET-BT ile tam remisyon sağlanan hastalarda MAH (-), parsiyel remisyon sağlanan hastalarda MAH (-) ve tam remisyon sağlanan hastalarda MAH (+) saptanması durumunda 3 yıllık PFS sırası ile %77, %59 ve %45 saptanmıştır. (8) Bu veriler bugün uygulanan yöntemlerle tam remisyon tespit edilse bile MAH'ın da hedeflenmesi gerektiğini işaret etmektedir.

Bununla birlikte PCR ile MAH değerlendirmesinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda henüz görüş birliği bulunmamaktadır. İndüksiyon tedavisinden hemen sonra bakılan PCR ile elde edilmiş MAH (-) hastalarda PFS avantajı elde edilirken bazı çalışmalarda 12 ve 24 ay sonra bakılan PCR'da tespit edilen MAH'ın prognozda etkili olduğu gösterilmiştir. (10, 11) Gallium çalışmasında indüksiyon sonunda MAH (+) olan hastaların idame tedavisinin 1. ayında negatif olabileceği gösterilirken, indüksiyonun erken döneminde MAH negatif olan

hastaların tedavi sonunda negatif olanlara göre daha iyi prognoza sahip oldukları tespit edilmiştir. (11)

Uygulanan tedaviye göre MAH durumu ele alındığında obinituzumab uygulanan hastalarda rituksimab uygulananlara göre daha fazla MAH negatifliği elde edildiği gösterilmiştir (%80 vs %90). (11) Lenalidomid rituksimab (R2) kombinasyonunda da R-CHOP'a göre daha yüksek oranda MAH negatifliği elde edilmiştir (%84 vs %55). (12)

MAH tetkikleri ile PFS avantajı gösterilmişken OS değerlendirmelerinde günümüze kadar dört çalışmada sağ kalım avantajı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda MAH negatifliği elde edilmiş hastalarda elde edilen OS, MAH (+) hastalara göre daha uzun saptanmıştır. (11, 13-15) Çalışmalarda izlem süreleri uzadıkça daha çok OS avantajı tespit edilmesi beklenmektedir.

Minimal artık hastalığın kişiselleştirilmiş tedavileri daha çok ön plana çıkarma konusunda, MAH varlığına göre tedaviye yön verildiğinde çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. İtalya'da yapılmış olan bir çalışmada yüksek tümör yüküne sahip olan hastalarda bir gruba rituksimab idamesi verilirken MAH durumuna göre tedavisiz izlenen veya rituksimab verilen karşılaştırma grubuyla birlikte değerlendirilmiştir. (16) MAH durumuna bakılmadan idame verilen hasta grubunun PFS oranları MAH sonucuna göre tedavisi yönlendirilen gruptan daha iyi saptandığı görülmüştür. Her iki grup arasında OS farkı saptanmamıştır. Bu çalışma dışında, lokalize erken evre FL hastalarında radyoterapi sonrası MAH (+) hastalara verilen rituksimab tedavisi sonrası MAH'ın negatifleştiği ve MAH (+) hastalara göre PFS avantajı sağladığı saptanmıştır. Fakat OS avantajı henüz gösterilememiştir. (6)

Foliküler lenfoma dışında diğer indolen lenfomalardan splenik marjinal zon lenfomada IGHV rearanjmanı ve Waldenström makroglobulinemide MYD88L265P üzerinden MAH açısından çalışmalar devam etmektedir. Mantle hücreli lenfomada en sık kullanılan MAH göstergesi PCR ile immünglobulin ağır zincir (IGH) rearanjmanları ve t(11,14)(q13;q32) translokasyonuna bağlı BCL1-IGH rearanjmanıdır.

Tüm bulgular ışığında MAH indolen lenfomalarda önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Minimal artık hastalığın, bir gösterge mi, yoksa amaç mı olduğu halen yanıtını bulamamıştır. Kemoterapisiz tedaviler MAH açısından umut verici sonuçlar vermektedir. Var olan çalışmalarda OS avantajını gösteren veriler olsa da genele yayılmış veriler tümüyle elde edilememiştir. Minimal artık hastalığa göre tedavinin arttırılması veya azaltılması konusunda şimdilik yeterince veri bulunmamakta ve çalışmalar devam etmedir.

Kaynaklar

1. Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D, Roy DC, Blake KW, Woo SD, et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. The New England journal of medicine. 1991;325(22):1525-33.
2. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, McKenna J, Theologides A, Arnesen M. Multiple Recurrent Genomic Defects in Follicular Lymphoma. New England Journal of Medicine. 1987;316(2):79-84.
3. Montoto S, López-Guillermo A, Colomer D, Esteve J, Bosch F, Ferrer A, et al. Incidence and Clinical Significance of Bcl-2 / IgH Rearrangements in Follicular Lymphoma. Leukemia & lymphoma. 2003;44(1):71-6.
4. Rambaldi A, Carlotti E, Oldani E, Della Starza I, Baccarani M, Cortelazzo S, et al. Quantitative PCR of bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis predicts treatment response and long-term outcome in follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2005;105(9):3428-33.
5. Zohren F, Bruns I, Pechtel S, Schroeder T, Fenk R, Czibere A, et al. Prognostic value of circulating Bcl-2/IgH levels in patients with follicular lymphoma receiving first-line immunochemotherapy. Blood. 2015;126(12):1407-14.
6. Pulsoni A, Della Starza I, Cappelli LV, Tosti ME, Annechini G, Cavalli M, et al. Minimal residual disease monitoring in early stage follicular lymphoma can predict prognosis and drive treatment with rituximab after radiotherapy. British journal of haematology. 2020;188(2):249-58.
7. Rambaldi A, Lazzari M, Manzoni C, Carlotti E, Arcaini L, Baccarani M, et al. Monitoring of minimal residual disease after CHOP and rituximab in previously untreated patients with follicular lymphoma. Blood. 2002;99(3):856-62.
8. Ladetto M, Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Ceccarelli M, Boccomini C, Genuardi E, et al. Persistence of minimal residual disease in bone marrow predicts outcome in follicular lymphomas treated with a rituximab-intensive program. Blood. 2013;122(23):3759-66.
9. Pulsoni A, Starza ID, Frattarelli N, Ghia E, Carlotti E, Cavalieri E, et al. Stage I/II follicular lymphoma: spread of bcl-2/IgH+ cells in blood and bone marrow from primary site of disease and possibility of clearance after involved field radiotherapy. British journal of haematology. 2007;137(3):216-20.
10. Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, Grassi S, Guerrini F, Dondi A, et al. Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: the FIL FOLL05 trial. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(24):6398-405.
11. Pott C, Hoster E, Kehden B, Unterhalt M, Herold M, van der Jagt R, et al. Minimal Residual Disease Response at End of Induction and during Maintenance Correlates with Updated Outcome in the Phase III GALLIUM Study of Obinutuzumab- or Rituximab-Based Immunochemotherapy in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. Blood. 2018;132(Supplement 1):396-.
12. Delfau-Larue M-H, Boulland M-L, Beldi-Ferchiou A, Feugier P, Maisonneuve H, Casasnovas R-O, et al. Lenalidomide/rituximab induces high molecular response in untreated follicular lymphoma: LYSA ancillary RELEVANCE study. Blood Advances. 2020;4(14):3217-23.
13. Bruna R, Benedetti F, Boccomini C, Patti C, Barbui AM, Pulsoni A, et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. Haematologica. 2019;104(11):2241-8.
14. Pott C, Sehn LH, Belada D, Gribben J, Hoster E, Kahl B, et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. Leukemia. 2020;34(2):522-32.
15. Riccardo B, Fabio B, Carola B, Caterina P, Anna Maria B, Alessandro P, et al. Prolonged survival in the absence of disease-recurrence in advanced-stage follicular lymphoma following chemo-immunotherapy: 13-year update of the prospective, multicenter randomized GITMO-IIL trial. Haematologica. 2019;104(11):2241-8.
16. Luminari S, Manni M, Galimberti S, Versari A, Tucci A, Boccomini C, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(7):729-39.

Edinsel-Kalıtsal FX Eksikliği

Dr. Gül İlhan
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay

Stuart-Prower Faktör de adı verilen FX, vitamin K bağımlı bir serin proteaz olup karaciğerde sentezlenir. FX, 23. kromozomun uzun kolunda kodlanır ve koagülasyon kaskadının ortak yolunda yer alır. FX eksikliği herediter veya kazanılmış olarak ortaya çıkar ve tüm faktör eksikliklerinin %2-5'ini oluşturur. Nadir faktör eksiklikleri içinde batı ülkelerinde en sık görüleni FX eksikliğidir. Ülkemizde ise FVII eksikliğinden sonra en sık görülmektedir. Genellikle otozomal ressesif geçişli ve her iki cinsiyette eşit sıklıktadır.

Nadir Faktör eksiklikleri sıklık sırasına göre FXI, FVII, FV, FX, Fibrinojen ve FXIII eksikliği olarak sıralanabilir. FXIII eksikliği 1/2,000,000 (Güney İran'da daha sık), FX eksikliği 1/ 1,000,000, FVII eksikliği 1/500,000, FVII eksikliği 1/500,000 ve FII eksikliği 1/2,000,000 sıklıktadır.

Kalıtsal FX eksikliği 1/ 1,000,000 oranında izlenmektedir. Akraba evliliğinin fazla olduğu İran, Hindistan, Pakistan ve Latin Amerika'da diğer bölgelere göre 8-10 kat sık görülmektedir. Heterozigot formu, 1/500 sıklığında görülür ve FX düzeyi genellikle %40-60 olup asemptomatik veya hafif kanama fenotipi ile seyreder. Birleşik heterozigot veya homozigot hastalıkta ise FX düzeyi genellikle %10'un altında olup ciddi kanamalar izlenmektedir.

Kalıtsal FX Eksikliği

Sınıflama

Avrupa Nadir Kanama Hastalıkları Ağı'na göre:

1. FX %40 ve üzeri hastalar genellikle asemptomatiktir.
2. FX %10-40 olan hastalarda minör kanama veya tetikleyici nedenle kanamalar izlenir.
3. FX<%10 olan hastalarda majör spontan kanamalar izlenir.

FX Eksikliği- Klinik

FX eksikliğinde mukokutanöz kanamalar (özellikle epistaksis), hemartroz, hematom, artmış menstrüel kanamalar, GIS kanama, postpartum kanamalar ve SSS kanamaları (daha nadir ancak semptomatik hastalarda %9-21 sıklıkta) görülebilir. Genellikle umblikal kord ve santral sinir sistemi ağır kanamaları yenidoğanda bildirilmiştir. Orta derecedeki hastalarda travma veya cerrahi ile kanamalar, genellikle heterozigot olan hafif derecedeki hastalarda ise diş çekimi, travma veya doğum sırasında kanama bulgusu olur.

FX eksikliğinin genetik profili değişkendir. En yaygın mutasyon bölgeleri, ekson 2'deki glutamik asit alanına ve ekson 7 ve 8'deki FX'un katalitik bölgesine lokalize olmuştur. Çoğu mutasyonun belirli bir hasta veya aileye özgü "missense mutasyonlar" olduğu bildirilmektedir. Ancak mutasyonun genotipi/konumu ile hastalığın fenotipi arasında net bir bağlantı yoktur.

FX Eksikliği-Laboratuvar

- PT'de uzama,
- aPTT'de uzama,
- Russell Viper Venom Zamanında (RVVT) uzama,
- Kanama zamanı normal olarak bulunur.

FX Eksikliği-Sınıflama

- **Tip 1 FX Eksikliği:** FX düzeyi ve aktivitesi düşük,
- **Tip 2 FX Eksikliği (Disfonksiyonel FX):** FX düzeyi ve aktivitesi normal veya düşüktür.

FX Eksikliği- Tanı

1. İmmünolojik testler: ELISA en sık kullanılanıdır.
2. Fonksiyonel testler:

   PT-APTT Bazlı Testler: En sık kullanılan testler (Bazı FX mutasyonlarında normal çıkabilir.)

   - Seyreltik RVVT testi (Bazı FX mutasyonlarında normal çıkabilir.)
   - Kromojenik testler (pahalı ve spesifitesi az olabilmekte)

FX Eksikliği -Tedavi

Geçmişte tüm hastalar taze donmuş plazma (TDP) ile tedavi edilirken günümüzdeki tedavi seçenekleri şunlardır:

- Taze donmuş plazma (TDP)
- Kryopresipitat
- Protrombin kompleks konsantreleri (PCC)
- Dual Faktör tedavisi (Faktör IX/X)
- Plazmadan elde edilen FX konsantreleri (pdFX)

1. TDP

Geçmişte en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Şu an viral inaktive edilmiş TDP kullanılsa da her yerde bulunmamaktadır. Günde 1 kez 20 mL/kg, daha sonra 3–6 mL/kg dozunda uygulanarak FX düzeyi 10–20 IU/dL üzerinde tutulmaya çalışılır. Bu dozlar hemartroz, yumuşak doku kanamaları için yeterli olup daha ciddi kanama ve cerrahilerde doz arttırılmalıdır. TDP ile aşırı hacim yüklenmesi (özellikle ciddi eksikliği ve yaşamı tehdit eden kanamaları olan yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda), anafilaksi ve tromboz riskleri ile ilişkili doz sınırlamaları nedeniyle yeterli hemostaz sağlanamayabilir.

2. Kryopresipitat

Fibrinojen, Faktör VIII, von Willebrand Faktör ve FXIII içerir**.** FX etkinliği açısından sınırlıdır. Virus inaktivasyonu oldukça pahalıdır. Faktör konsantreleri varsa bu tür eksikliklerde TDP ilk tercih olmayıp ilaç yoksa tercih edilebilir.

3. Parsiyel Tromboplastin Zamanı (PCC)

Plazmadan hazırlanır ve viral inaktivasyon yapılabilir. Faktör II, IX, X ve bazen VII içerir. Heparin, Antittrombin, Protein C, Protein S ve/veya Protein Z gibi antikoagülan etkili faktörlerin de bir veya bir kaçını içerir. 20-30 U/kg dozunda verildiğinde FX aktivitesi 40-60 IU/dl seviyesine çıkar. FX yarı ömrü 30 saat gibi uzun olduğundan günlük PCC uygulamaya gerek olmasa da PCC'ler arasında yarı ömür açısından farklılıklar olabilmektedir. Farklı 3-4 PCC tipinin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği ve farklılıkları hakkında kanıta dayalı öneriler azdır. PCC alan hastalar, diğer faktörlerin (II, VII, IX gibi) seviyelerinin normalin yüzde 150'sini aşmasına izin vermemek için yakından izlenmelidir. Tromboz riski edinsel FX eksikliğinde kalıtsala göre daha sık izlenmiştir. PCC ile artan FIX, VII, X ile tromboz riski artmamakta ancak özellikle yarı ömrü uzun olan FII ile artmaktadır. Farklı yarı ömürlü faktörlerin (FVII: 6 saat, FIX: 20 saat, FX: 30 saat, FII: 60 saat) aynı anda verilmesi ve doz tekrarı ile FII ve FX'da birikme olmaktadır. Uzun dönem kullanımında protein C, protein S, and protein Z or antitrombinde yükselme açısından da özellikle karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır. FX eksikliğinde PCC'nin FX eksikliği için kullanımında FX antikoru bildirilmemiştir.

4. Faktör IX ve X

İsviçre'de ruhsatlı olan Dual Faktör IX ve FX (FX P Behring), 600–1200 IU İnsan FX'u, 600 IU İnsan FIX'u, Antitrombin III ve Heparin içerir. Etkinliği konusunda 2 çalışma olup birinde ciddi FX eksikliği olan 10 hastaya profilaktik olarak Behring FX, 20 IU/kg/hf 1 yıl profilaktik verilmiş ve 9 hastada kanama olmadan ve FX ≥1 IU/dL tutulmuş, 1 hastada anafilaksi olmuştur. Potansiyel olarak Faktör IX/X tedavisi ile ilişkili advers olaylar arasında aşırı duyarlılık reaksiyonları, tromboz, nefrotik sendrom ve nötralize edici antikorların gelişimi yer alır.

5. Plazma kaynaklı FX

Avrupa ülkelerinde mevcut olup Ekim 2015'te Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma sunulmuştur. Medyan yarı ömrü 27 saat olan bu ürünle dozlama, kanama durana kadar her gün tekrarlanan 25 IU/kg'dır. Ciddi FX eksikliği olan 10 kişiden oluşan bir seride bu ürün kanmaları başarı ile durdurmuş ve iyi tolere edilmiştir.

Profilaksi

Şiddetli FX eksikliği olan hastalarda, özellikle SSS ve gastrointestinal sistem kanaması, hematom ve hemartroz gibi ciddi kanama atakları riski taşıyan hastalarda profilaktik tedavi önerilir. Bir çalışmada 7 hastada haftada bir 15-20 IU/kg FX kanamaları azaltmış ancak eklem kanamasının kontrolünde ise haftada 2-3 kez veya gün aşırı profilaksi kullanılmıştır. Haftada 1 veya 2 kez 50-70 IU/kg FX dozlarında profilaktik PCC tedavisi ağır FX eksikliği olan yenidoğanlarda kanama kontrolü sağlanmıştır. Eklem kanamasının önlenmesi için PCC haftada iki kez 30 IU/kg ve 2-3 kez 15-40 IU/mL dozlarında etkili bulunmuştur. PCC için optimal doz net olmamasına karşın FX>%10 olmasının etkili olduğu bulunmuştur.

Şiddetli FX eksikliği olan ve tekrarlayan kanama veya olumsuz gebelik sonuçları öyküsü olan kadınlarda gebelikte antenatal profilaksi düşünülmelidir. Düşük FX düzeyleri olan ve kanama öyküsü olan kadınlarda ve ayrıca sezaryen gerektiren tüm kadınlarda doğumu takiben FX aktivitesinin >30 IU/dL'nin sürdürülmesi önerilmektedir. Şiddetli FX eksikliği olan ve tekrarlayan kanama veya olumsuz gebelik sonuçları öyküsü olan hamile kadınlar (veya gebe kalmak isteyen kadınlar) için antenatal dönemde gebeliğin sonuna kadar 20 IU/dL'nin plazma kaynaklı FX ile profilaktik tedavi önerilmektedir.

Edinsel FX Eksikliği

Nedenleri:

- Karaciğer hastalıkları/K vitamini eksikliği
- Amiloidoz (Amiloidozlu hastaların %14'ü): Dolaşımdaki amiloid fibriller tarafından adsorpsiyonunun FX eksikliğine yol açtığı uzun süredir tahmin edilmektedir. En sık AL Amiloidoz ile daha nadiren AA ile gelişir. FX antijen seviyesi bir miktar düşse de en fazla FX aktivitesi düşer.
- Multiple Miyelom: Sadece 1 vaka rapor edilmiş olup nedeni tam belli değildir ancak artmış hafif zincirlerin FX'u bağladığı düşünülmektedir.
- Tümörler: Timoma, AML, AML-Amsacrin ile tedavi edilen
- Enfeksiyonlar: M. Pneumonia, akut ÜSYE, Lepra (2 vaka bildirilmiştir.)

Enfeksiyonların FX eksikliğine yol açma mekanizması net değildir ancak benzer epitopların olması ve immün sistem bu durumdan sorumlu tutulmuştur. İlaçlardan Sodyum Valproat, geçici FX eksikliğine yol açmıştır. Yanıklar, topikal trombin maruziyetinin de nedenler arasında olduğu bilinmektedir. Kanama patterni kalıtsal forma benzemekle beraber daha heterojendir. Kanama riski her zaman kalıtsal formdaki gibi FX düzeyi ile korele değildir. İnhibitör aktivite testi tipik olarak hasta ve normal plazmaların karıştırılmasını ve seyreltmeyi takiben FX aktivitesinin ölçülmesini içerir; ek testler ayrıca immünoglobulin M ve G antifosfolipid antikorları için Elisa testini ve trombosit nötralizasyon testini içerebilir. Herediter forma göre daha kısa süreli bir tablo olup koagülasyon testleri spontan normale dönebilmektedir. Ancak fatal kanamalar da bildirilmiştir.

Edinilmiş FX eksikliği için standart bir tedavi yoktur. K vitamini, TDP, PCC'ler çift faktörlü konsantre veya oral kortikosteroidlerle Rekombinant Aktive FVIIa ile sınırlı, değişken başarı elde edilmiştir. Rekombinant FVIIa etkili, sistemik kemoterapi, splenektomi ve plazma değişimi de etkilidir. Altta yatan birincil koşulları hedef alan tedaviler, inflamatuvar barsak hastalığı, malignite veya enfeksiyonlu hastalar da dahil olmak üzere bazı hastalarda başarılı olmuştur ve ayrıca presipitan ilaçların ortadan kaldırılması sağlanmıştır. Sistemik hafif zincir amiloidozu olan hastalarda edinilmiş FX eksikliğinin pdFX ile başarılı tedavisine ilişkin 2 vaka bildirilmiştir. Bulgular, kalıtsal FX eksikliği olan hastalardakine benzer hedef eşiklere ulaşmak daha yüksek ve/veya daha sık dozlamanın gerekli olabileceğini göstermiştir (minör için 10-16 IU/dL, kanama ve majör kanama, travma veya cerrahi için 50 IU/dL'dir). Bununla birlikte, pdFX, edinilmiş FX eksikliğinin tedavisi için onaylanmamıştır. X eksikliğinin tedavisi, pdFX'in ile son yıllarda gelişmiştir. Klinik çalışmalarda hasta sayıları sınırlı olmakla birlikte pdFX ile tedavinin, TDP ve PCC'ler gibi daha önce kullanılan çok faktörlü tedavilere göre avantajlar sağladığını göstermektedir.

Özet olarak;

FX eksikliği, özellikle yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda ciddi ve yaşamı tehdit eden sonuçları olan, oldukça heterojen, nadir görülen bir kanama bozukluğudur. Optimal FX eşik seviyelerini tanımlamak için daha fazla araştırma gereklidir.

Kaynaklar

1. Bolton-Maggs, P. H. B., et al. (2004). The rare coagulation disorders–review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Haemophilia 10.5: 593-628.
2. Girolami, A., Cosi, E., Sambado, L., Girolami, B., & Randi, M. L. (2015). Complex history of the discovery and characterization of congenital factor X deficiency. In Seminars in thrombosis and hemostasis 41, 359-365.
3. Menegatti, M., & Peyvandi, F. (2009). Factor X deficiency. In Seminars in thrombosis and hemostasis 35, 407-415.
4. Sun, N., Chen, Y., Peng, H., Luo, Y., & Zhang, G. (2016). A novel Ala275Val mutation in factor X gene influences its structural compatibility and impairs intracellular trafficking and coagulant activity. Thrombosis Research, 138, 108-113.
5. Tarantino, M. D. (2021). Occurrence and management of severe bleeding episodes in patients with hereditary factor X deficiency. Haemophilia, 27(4) 531-543.
6. Peyvandi, F., Auerswald, G., Austin, S. K., Liesner, R., Kavakli, K., Román, M. T. Á., & Millar, C. M. (2021). Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency. Blood Reviews, 50, 100833.

Lösemi Tanı ve Takibinde Yapay Zeka

Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

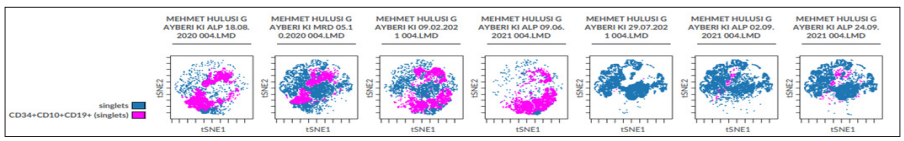
Lösemiler kişiye özgü gidiş gösteren, önceden nasıl bir prognozla seyredeceğini tahmin etmek konusunda zorluklar görülen hastalıklardır. Yapay zeka özellikle derin öğrenme yöntemleri ile geliştirilen algoritmalarla bu konuda destek olmak üzere yeni çözümler oluşturulması konusunda önemli bir destek oluşturmaktadır.

Türk Dil Kurumu sözlüğünde zeka "insanın düşünme, akıl yürütme, objektif gerçekleri algılama, yargılama ve sonuç çıkarma yeteneklerinin tamamı" tanımı ile yer almaktadır. Yapay zeka insana özgü bu özelliklerin analizlerinin makinelere kazandırılması olup, insan gibi düşünebilen, yorumlayabilen ve kararlar verebilen algoritmaların ve bilgisayar yazılımlarının geliştirilmesidir. Son on yılda büyük gelişmeler kat edilmiştir. 2018 yılından itibaren lösemi ile ilgili araştırmalar ve yayınlarda artış olduğu görülmekle birlikte, henüz yaygın kullanımda olan program yok denecek kadar az sayıdadır.

Lösemi ile ilgili uygulamalarda farklı yöntemler denenmektedir. Morfolojik bulgular, immünfenotipik analizler ve genetik bulgular hastaların diğer bulguları ile entegre edilerek geliştirilmeye çalışılan algoritmalardan bazıları klinikte kullanılmaya başlanmış olsa da, tümü ile güvenilir düzeyde sonuçlar üretememektedirler. Bu sunumda immünfenotipik bulgularla yapılan çalışmalar üzerinde durulacak ve örnekler verilecektir. Bu analizlerde başarılı sonuçlar alınabilmesi için hep aynı panelle analiz yapılması, ölçüm yapılan sistem ayarlarının sabit kalması, kullanılan antikor ve floresan boyaların süreç içinde değişmemesi aynı olması gerekmektedir. Sayılan hücre sayısının azlığı da sonuç kalitesini doğrudan etkileyici olmaktadır.

Avrupa Birliği de hematolojik kötücül hastalıkların tanı ve takibinde yapay zeka kullanımı çalışmalarına önem vermektedir. Yenilikçi Sağlık Platformu ("Innovative Health Initiative") kapsamında yer alan "The Harmony Alliance" adlı programla 63,000 hasta dosyası taranarak makine öğrenme yöntemleri ile algoritma geliştirilmesi yönünde çalışmalar sürdürülmektedir.

Aşağıda bir lösemi örneğinin süreç içinde yapay zeka ile incelenmesi için bir örnek sunulmuştur:



Şekil 1. B prekürsör ALL tanısı ile izlenen hastanın takip sürecinde immünfenotipik değişikliklerin izlenmesi CytoBank programı (Beckman Coulter, ABD) ile alınmış görüntülerdir.

Verilerin biyolojik çeşitliliği, çok katmanlı karar verme mekanizmaları, standardizasyon zorlukları, veri parametrelerinin fazlalığı, 6000-8000 hasta ile yapılan öngörü programlarında dahi ek göstergelere gereksinim duyulması nedeni ile yapay zeka ile tanı ve takibin mutlaka hekim denetiminde olması, sonuçların geçerliliğinin kontrol edilmesi önemlidir.

Kaynaklar

Radakovic N vd., Acute myeloid leukemia and artificial intelligence, algorithms and new scoresBest Pract Res Clin Haematol. 2020 September ; 33(3): 101192. doi:10.1016/j.beha.2020.101192

Salama, M.E. vd. Artificial Intelligence Enhances Diagnostic Flow Cytometry Workflow in the Detection of Minimal Residual Disease of Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancers 2022, 14, 2537. https://doi.org/10.3390/cancers14102537

Krause S. On Its Way to Primetime: Artificial Intelligence in Flow Cytometry Diagnostics. Cytometry Part A 97A: 990–993, 2020DOI: 10.1002/cyto.a.24191

https://www.ihi.europa.eu/news-events/newsroom/blood-cancer-63k-patient-datasets-readied-reveal-untapped-potential-ai-cancer

MDS/MPN U Tanı ve Güncel Tedavi

Dr. Gürsel Güneş
SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN) hem miyelodisplastik sendrom (MDS) hem de miyeloproliferatif neoplazmların patolojik ve moleküler özelliklerini gösteren, sitopeni veya sitozlarla giden "overlap" sendromları olarak tarif edilebilir. MDS/MPN- Unclassifiable (MDS/MPN U) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 myeloid neoplazmlar ve akut lösemi sınıflamasında MDS/MPN alt grubunda diğer overlap sendromları olan kronik miyelomonositik lösemi (KMML), atipik kronik miyeloid lösemi (aKML), juvenil myelomonositik lösemi (JMML), ring sideroblast ve trombositoz ile MDS/MPN (MDS/MPN RS-T) ile birlikte sınıflandırılmıştır (1). DSÖ 2022 sınıflamasında ise yine aynı grupta olmakla beraber bir isim değişikliği yapılmış ve MDS/MPN U ismi yerine MDS/MPN not otherwise specified (NOS) ismi benimsenmiştir (2).

Tablo 1. Miyelodisplastik/miyeloproliferatif neoplazmlar

DSÖ 2016	*DSÖ 2022*
KMML	KMML
aKML	Nötrofili ile birlikte MDS/MPN
JMML	
MDS/MPN RS-T	SF3B1 mutasyonu ve trombositoz ile birlikte MDS/MPN
MDS/MPN U	MDS/MPN NOS

Epidemiyoloji

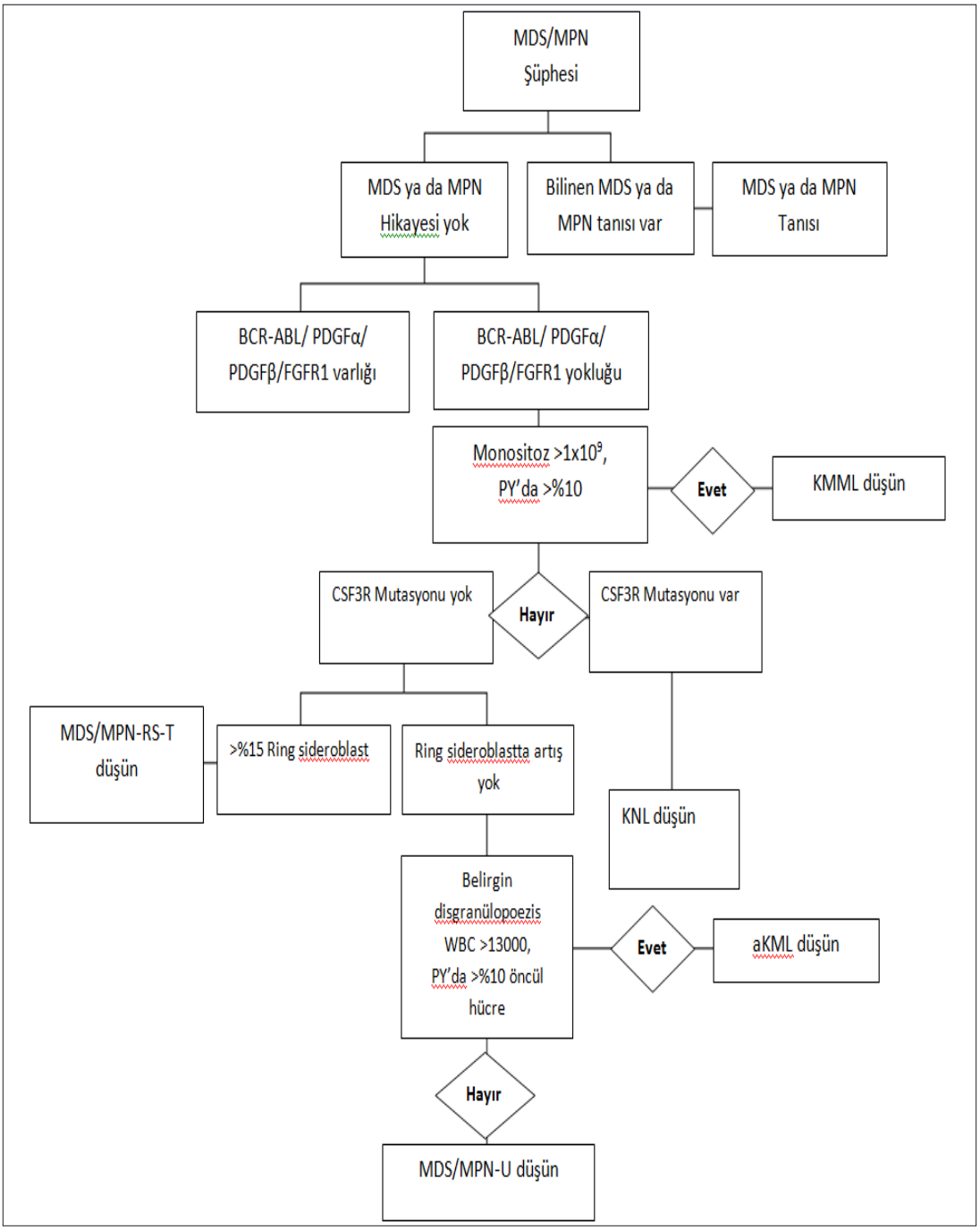
MDS/MPN U insidansı bilinmeyen ancak çok nadir görülen bir hastalıktır. Tüm MDS'lerin %0,05 – 2'sini oluşturur. Ortalama görülme yaşı 70'tir. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazladır. Medyan sağkalım 12-28 aydır, lösemik dönüşüm oranı ise bilinmemektedir (3).

Semptomlar ve bulgular

Yorgunluk, dispne, enfeksiyonlar, kanama gibi MDS benzeri semptomların yanı sıra gece terlemesi, kilo kaybı, tromboembolik komplikasyonlar gibi MPN benzeri semptomlar görülebilir. Sitoz ya da sitopeniler görülebilir. Organomegaliler görülebilir.

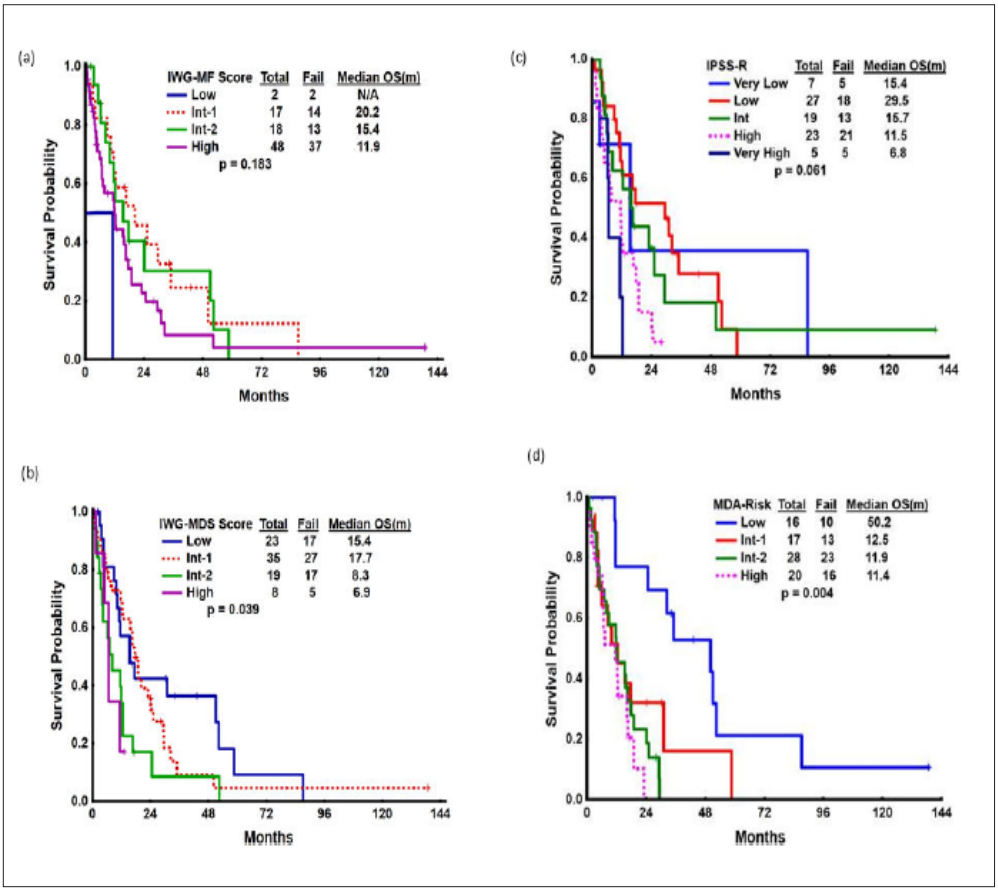
Tanı

MDS/MPN U tanısı bir dışlama tanısıdır (4). Hem MDS hem de MPN özellikleri gösteren ancak KMML, JMML, aKML, MPN/MDS-RS-T tanı kriterlerini karşılamayan bir neoplazmdır. Daha öncesinde MDS ya da MPN tanısı, yakın zamanda sitotoksik tedavi ya da büyüme faktörü tedavisi alma öyküsünü olmayan, KML, primer miyelofibrozis, polisitemia vera ve esansiyel trombositeminin DSÖ tanı kriterlerini taşımayan hastalarda akla gelmelidir. Bu hastalarda Philadelphia kromozomu, BCR-ABL1 füzyon geni, PDGFRA, PDGFRA ya da izole 5q delesyonu bulunmaz, en az bir seride displastik özellikler ve kemik iliğinde %20'den az blast bulunur. Miyeloproliferatif özellikler daha ön plandadır.



Şekil 1. MDS/MPN tanısal yaklaşım algoritması

Tablo 2. WHO 2016'ya göre MDS/MPN-U için tanı kriterleri (7)
Miyelodisplastik sendromlardan birinin klinik ve morfolojik özelliklerini göstermesi, en az bir seride displazi olması
MDS ve MPN özelliklerinin her ikisinin de olması, Myeloproliferatif özelliklerin baskın olması (Trombosit >450000/μL , WBC>13000/μL, Splenomegali olabilir.)
Del5q olmaması
DSÖ kriterlerine göre başka bir MDS/MPN'nin tanı kriterlerini karşılamaması



Şekil 2. MDS/MPN-U MF-IPSS, MDS-IPSS, MDS-IPSS-R modellerine göre sağkalım oranları

Morfoloji ve genetik spesifik değildir. Kemik iliği biyopsisinde displazi, proliferasyon ve megakaryosit artışı vardır. MDS/MPN-U'daki gen mutasyonlarının sıklığı ASXL1 (%30 ila %50), SRSF2 (%23 ila %37), SETBP1 (%11 ila %21), JAK2 (%19 ila %25), NRAS (%10 ila %15) ve TET2 (%15 ila %27)şeklindedir. Daha az sıklıkta TP53 ve CBL mutasyonları da görülmüştür (5, 6).

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda KMML, JMML, aKML, MDS/MPN RS-T yer alır. MDS/MPN U sitogenetiğinde kompleks karyotip görülme olasılığı diğer overlap sendromlarına göre daha yüksektir. JAK2 mutasyonu daha sık görülür. Klinik özellikleri diğer MDS/MPN'lere benzer ancak bunların tüm tanı kriterlerini karşılamaz. Bu nedenle MDS/MPN-U KMML benzeri, aKML benzeri ve MDS/MPN RS-T benzeri ve tp53 mutant MDS/MPN U olarak da tarif edilebilmektedir (8).

Prognoz ve risk değerlendirmesi

MDS/MPN-U için sağkalımı öngörmeyi sağlayacak risk faktörlerini değerlendiren geniş ölçekli çalışmalar yoktur. Küçük ölçekli retrospektif çalışmalarda trombositopenili hastalarda (<100 000 trombosit sayısı) sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir. İyi klinik özellikler ise 60 yaşından küçük olmak, trombositoz ve kemik iliğinde %5'den az blast olmasıdır (9). JAK2 V617F mutasyonu bu hastaların yaklaşık %25'inde görülür ancak varlığı ya da yokluğu prognoza anlamlı bir etkide bulunmamaktadır. Trombositopeni, ileri yaş ve periferik kan veya kemik iliğinde artmış blast sayısı olan hastalar hastalık ilerlemesi veya lösemik dönüşüm için daha yüksek risk taşımaktadır (9).

MDS/MPN-U 'nun valide edilmiş bir prognostik skorlama sistemi yoktur. Bir çalışmada az hasta sayısı ile hem MDS-U hem de MDS/MPN-U için nötrofili, artmış LDH düzeyi, anemi ve periferik kandaki blastların kötü prognostik faktörler olduğu bir prognostik model geliştirilmiştir (10). Bununla beraber MDS/MPN-U'da risk değerlendirmesi için sıklıkla MDS merkezli prognostik skorlama sistemleri olan IPSS, IPSS-P veya MF-IPSS kullanılmaktadır (9, 11)

Güncel tedavi yaklaşımları

Hastalığın tek küratif tedavisi allojeneik hematopoetik kök hücre (HSCT) naklidir (4, 9). Bununla beraber gerek hastaların ileri yaşı gerekse mevcut komorbiditeleri nedeniyle transplanta uygun hasta oranı ancak %10 civarındadır. Öncelikle hastaların risk değerlendirmesini yapmak ve yüksek riskli olanları belirlemek ve hastalardan transplanta uygun olanlara ön planda HSCT önermek gerekir.

HSCT'ye uygun olmayan MDS/MPN-U hastalarının tedavisi konusunda halen bir görüş birliği sağlanamamıştır. MDACC serisinde hastaların büyük çoğunluğu hipometile edici ajanlarla (HMA) ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada HMA'lar diğer transplant dışı tedavi seçenekleri olan interferon alfa, siklosporin, talidomid ve anti timosit globuline 16. aya karşın 11,5 ay toplam sağkalım oranıyla daha üstün bulunmuştur (9).

Transplanta uygun olmayan hastalarda hidroksiüre splenomegali gibi proliferatif etkileri kontrol altına almada, eritropoezi uyaran stimülan ajanlar da aneminin düzeltilmesinde yararlı olabilir.

Semptomatik sitopenileri olan hastaların büyük bölümü azasitidin ya da decitabin gibi HMA'larla tedavi edilir. Artmış blastları veya lökositozu olan hastalarda HMA'lar veya düşük doz klofarabin düşünülebilir.

MDS/MPN-U hastalarında NCCN önerileri de uygun vakalarda HSCT uygun olmayanlarda ise HMA kullanımı şeklindedir.

MDS/MPN-U için bir klinik çalışmada HMA ve JAK inhibitör kombinasyonu önerilmektedir. Uygun vakalar klinik çalışmalara yönlendirilmelidir.

Yeni tedavi hedefleri;

Hastalığın sahip olduğu moleküler genetik mutasyonlar hedef alınarak yeni tedaviler geliştirilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Güncel araştırılan tedaviler HMA'lar JAK inhibitörleri, BCL-2 inhibitörleri ve klofarabin'dir. Özellikle MDS/MPN-U'da JAK2 V617F mutasyon oranı orta derecede olmasına karşın son zamanlarda HMA ve JAK inhibitör kombinasyonu ilgi çekmektedir.

Bunun dışında tirozin kinaz sinyal yolağı, STAT3/5, MAPK, AKT, MEK ve PI3K-mTORC yolakları üzerinde de hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesi için çalışılmaktadır (4).

Kaynaklar

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
3. Patnaik MM, Lasho TL. Genomics of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):450-9.
4. Ragon BK, Savona MR. The Challenge of Treating Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Neoplasms. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17s:S37-s42.
5. Linder K, Iragavarapu C, Liu D. SETBP1 mutations as a biomarker for myelodysplasia /myeloproliferative neoplasm overlap syndrome. Biomark Res. 2017;5:33.
6. Hochman MJ, Savani BN, Jain T. Examining disease boundaries: Genetics of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. EJHaem. 2021;2(3):607-15.
7. Kuendgen A, Kasprzak A, Germing U. Hybrid or Mixed Myelodysplastic/Myeloproliferative Disorders - Epidemiological Features and Overview. Front Oncol. 2021;11:778741.
8. Hasserjian RP, Buckstein R, Patnaik MM. Navigating Myelodysplastic and Myelodysplastic/Myeloproliferative Overlap Syndromes. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021;41:328-50.
9. DiNardo CD, Daver N, Jain N, Pemmaraju N, Bueso-Ramos C, Yin CC, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable (MDS/MPN, U): natural history and clinical outcome by treatment strategy. Leukemia. 2014;28(4):958-61.
10. Gerds AT. I walk the other line: myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. Curr Hematol Malig Rep. 2014;9(4):400-6.
11. Talati C, Padron E. An Exercise in Extrapolation: Clinical Management of Atypical CML, MDS/MPN-Unclassifiable, and MDS/MPN-RS-T. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(6):425-33.

Miyelomda Görülen Renal Komplikasyonların Ayırıcı Tanı ve Tedavisi

Dr. Onur Kırkızlar
Trakya Üniversitesi , Edirne

Renal yetersizlik; multiple miyelom (MM) hastalarının tanısında, tedavisinde ve hasta yönetiminde sık karşılaşılan bir problemdir. Yeni tanı MM (NDMM) hastalarında ilk tanıda %20-40 arasında renal yetersizlik ile karşılaşılır ve bu hastaların %2-4'ü renal replasman tedavisine ihtiyaç duyar[1-2].

Multiple miyelom hastalarında meydana gelen renal hasarın en önemli nedenleri; hafif zincirlerin başta tubuler daha az sıklıkla glomerüler hasar oluşturması, hiperkalsemi, dehidratasyon, ilaç kullanımları (non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, loop diüretikleri ve antibiyotikler) ve kontrast madde kullanımıdır. Diğer bazı nedenler ise amiloidoz, hafif zincir depo hastalığı ve edinsel Fanconi sendromudur[3]. Hastaların yaş ortalaması tanıda 67 olması nedeni ile hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi ek komorbiditelerin varlığı da renal yetersizliğe katkıda bulunabilir.

Hastada renal yetersizlik veya renal hasarın tanımlanması için serum kreatinin düzeyi ile birlikte kreatinin klirensi kullanılmaktadır. Bunun için günlük pratikte kullanılan çeşitli formüller mevcuttur (Cockcroft-Gault, MDRD ve eGFR gibi). Bu belirteçler ile birlikte nefrologlar tarafından tanımlanmış renal hasarı tanımlamak için RIFLE, AKI, AKIN ve KDIGO gibi kriterler kullanılmaktadır[4]. Renal hasarın tanımlanması aynı zamanda MM hastalarında bir MM ilişkili organ hasarının belirtecidir. CRAB sınıflandırmasında ve IMWG kriterlerinde yer almaktadır[5].

Hastaların tanı anında ya da tedavi sırasında gelişen renal hasar hastalığın yönetiminde de değişikliklere yol açabilir. Başta lenalidomide ve bisfosfanatlar olmak üzere bazı anti-miyelom ve destek tedavilerinde renal fonksiyona göre doz ayarlaması ya da ilacın kullanılmaması söz konusu olabilir. Bortezomib, karfilzomib, ixazomib, daratumumab ve pomalidomide gibi ilaçlar ise diğerlerine göre renal hasar durumunda daha güvenli seçilebilecek ajanlar arasındadırlar. Ayrıca transplanta uygun olan NDMM'da transplant sırasında kullanılacak olan melfalan dozu da renal fonksiyon durumuna göre azaltılabilir [6].

Renal hasarın en önemli nedeninin hafif zincirlerin toksik etkisi olmasından dolayı hastalarda erken ve etkin bir anti-miyelom tedavinin başlanması önemlidir. Bununla birlikte bazı mekanik destek tedavileri de hastaların renal hasarının kalıcı olmadan geri döndürülmesine yardımcı olabilir. Bunun için uygun hastalarda terapötik plazmaferez veya renal replasman tedavileri (konvansiyonel hemodiyaliz, high cut-off hemodiyaliz gibi) tercih edilebilir[7].

Sonuç olarak tanıda ya da tedavi sırasında gelişen renal hasar tablosu hastaların sağ kalımlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte indüksiyon, idame ve destek tedavileri ile otolog nakilde hastaya yaklaşım veya ilaç doz değişikliklerine neden olabilmektedir. Hastaların renal hasar tablolarının takip ve tedavisinde multi-disipliner yaklaşım ile nefroloji uzmanlarının desteğine ihtiyaç duyulabilmektedir.

Kaynaklar

1. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. Leuk Lymphoma 2007; 48: 337–341.
2. Fotiou D, Dimopoulos MA and Kastritis E. Managing renal complications in multiple myeloma. Expert Rev Hematol 2016; 9: 839–850
3. Dimopoulos, M., Kastritis, E., Rosinol, L. et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia 22, 1485–1493 (2008). https://doi.org/10.1038/leu.2008.131
4. Chawla, L., Bellomo, R., Bihorac, A. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol 13, 241–257 (2017). https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.2
5. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. J Clin Oncol 2016; 34: 1544–1557.
6. Dimopoulos MA, Mikhael J, Terpos E, Leleu X, Moreau P, Bladé J, Kim JS, Stockerl-Goldstein K, Richardson PG. An overview of treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment. Ther Adv Hematol. 2022 Apr 2;13:20406207221088458. doi: 10.1177/20406207221088458. PMID: 35392438; PMCID: PMC8980434.
7. Bridoux F, Carron PL, Pegourie B, et al. Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 2099–2110.

Yeni Tanı Genç AML Hangi İndüksiyon Rejimi Seçilmeli

Dr. Handan Haydaroğlu Şahin
Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep

Akut Myeloid Lösemi (AML) hematopoietik progenitör hücrelerde kendi kendini yenileme, proliferasyon ve differansiasyon mekanizmalarında oluşan genetik değişikliklerin birikimi sonucunda oluşan heterojen bir hastalıktır. Yeni tanı AML hastalarında "7+3" rejimi standart tedavi yaklaşımı olup; genç yetişkinlerin %60 ile %80'inde ve yaşlı yetişkinlerin (60 yaş veya üzeri) %40 ile %60'ında CR elde edilir[1].

Ancak; vakaların önemli bir kısmında hastalığa yüksek riskli genetik özellikler veya önceki hematolojik bozuklukların (örn., miyelodisplastik sendrom) eşlik etmesi nedeniyle prognoz kötüdür ve yoğun kemoterapi ve/veya allojenik kök hücre transplantasyonuna (alloHSCT) rağmen direnç/relaps gözlenmektedir[2]. Bu vakalarda CPX351 gibi aslında standart olarak kullandığımız kemoterapötiklerin yeni ve farklı formülasyonları ile ilgili çalışmalarda sağ kalım açısından yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir[3].

Bunun yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda; AML'de sitogenetik değişikliklerin ve moleküler aberasyonların tedaviye yanıt açısından dolayısıylada prognoz açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır. Geçtiğimiz yıllarda artan sayıda yapılan çalışmalar hastalığın patogenetik mekanizmalarına odaklanmış bu durum da konvansiyonel kemoterapi dışı tedavi yaklaşımlarının (hedefe yönelik tedaviler, monoklonal antikorlar ve diğer tüm hematolojik malignitelerde olduğu gibi immunoterapilerin) çok sayıda çalışmada değerlendirilmesi ile sonuçlanmıştır[4].

Diğer ilaçların rolü

a) CPX-351

Sitarabin/daunorubisinin sabit 5:1 molar oranında kapsülleyen çift ilaçlı bir lipozomal formülasyonudur. Faz 2 çalışmalar, sekonder ve tedavi ilişkili AML'nin birinci basamak tedavisinde yararlı etkisinin olduğunu göstermiştir[5]. Yüksek riskli AML olarak tanımlanan miyelodisplazi ilişkili veya tedavi ilişkili AML tanısı olan 60-75 yaş arası 309 AML vakasınının CPX-351 veya "7+3"tedavi koluna randomize edildiği bir faz 3 çalışmada; CPX-351 daha yüksek yanıt oranı (CR/CRi, %47.7 vs %33.3; P = .016) ve daha uzun OS (HR 0.69; P = .005, medyan OS: 9,6 vs 6 ay ve 2 yıllık sağkalım %31 vs %12) sağladığı gösterildi. AlloHSCT sonrasında da sonuçlar benzerdi[6]. Bu nedenle, CPX-351, yüksek riskli özelliklere sahip yoğun kemoterapi almaya uygun olan yaşlı hastaların tedavisini iyileştirebileceği yönünde umut vaat etmektedir.

b) Gemtuzumab ozogamisinin (GO)

CD33 lösemik blastlarda bulunurken normal hematopoietik hücrelerin yüzeyinde yer almayan önemli bir hedef noktasıdır. Anti-CD33 monoklonal antikor ile calicheamisinin birleşmesi sonucu geliştirilen bir immunkonjugat gemtuzumab ozogamisindir. GO ile ilgili ilk çalışmalarda <60 yaşındaki hastalarda standart indüksiyon tedavisine tek doz GO ilave edildiği iki randomize çalışmada sağkalım avantajı göstermede başarısız olmuştur. Ancak; her iki çalışmada, CBF-AML'nin iyi risk grubunda GO eklenmesinin daha uzun relapssız

sağkalım (RFS) ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir[7-8]. Ayrıca ikinci çalışmada orta riskli sitogenetiğe sahip bazı hastalarda da RFS avantajının sağlandığı gösterilmiştir[8]. Bu nedenle FDA 2017 yılında ilacı yeni tanı CD33+ AML hastalarının tedavisinde onaylamıştır.

c) Flt 3 inhibitörleri

AML vakalarının %30'unda FLT 3 mutasyonu gözlenmektedir. Bu mutasyonu hedef alan FLT3 inhibitörleri ile relaps/refrakter ve yeni tanı hastalarda yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır[9-10].

Midostaurin

Midostaurin hem FLT3 ITD hem de FLT3 TKD mutasyonu üzerine etkili bir FLT3 inhibitörüdür. Randomize Faz 3 bir çalışma olan 'RATIFY' çalışmasında 18 ile 60 yaşları arasındaki yeni tanı 717 AML hastasında standart indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapilerine midostaurin veya plasebo eklenmiştir. Midostaurin kullanımının, tedavinin sona ermesinden sonraki 30 gün içinde bildirilen tüm CR'ler dikkate alındığında CR oranını arttırdığı (%68 vs %59; P = .04) ve hastaların alloHSCT olup olmadığına bakılmaksızın OS'yi önemli ölçüde iyileştirdiği (HR 0.78; P = .009) gösterilmiştir. Bu nedenle, FLT3 mutasyonlu AML'li hastaların midostaurin ile kombinasyon halinde yoğun kemoterapi almaları tedavide öncelikli olarak düşünülebilir[9].

Sorafenib

Sorafenib, AML'nin gelişimi ve progresyonunda potansiyel olarak görev alan RAS/RAF, c-KIT, VEGF reseptörü, PDGF reseptörü ve FLT3 gibi sinyal yolaklarını bloke eden bir multikinaz inhibitörüdür. Randomize bir faz 2 çalışmada, 60 yaş ve altı yeni tanı konmuş AML hastalarında standart indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapilerine 1 yıl süre ile 10–19. günlerde günde iki kez sorafenib veya plasebo eklenmiştir. Çalışmada; sorafenib grubunda kontrol grubuna kıyasla olaysız sağ kalım (EFS) avantajı sağlandığı gösterilmiştir (medyan EFS: 21 vs 9 ay). Ayrıca 3 yıllık olaysız sağ kalımın da sorefenib grubunda daha yüksek saptandığı gösterildi (3-yıllık EFS: %40 vs % 22). Sonuç olarak, sorafenib kurtarma tedavisi ihtiyacını, allojenik kök hücre nakli ve ilgili potansiyel ölümcül komplikasyonlar azaltarak önemli ve klinik olarak anlamlı bir anti lösemik etki gösterdiği saptanmıştır[10]. Seçili hasta gruplarında standart indüksiyon tedavisine sorafenib eklenmesi alternatif olarak tedavide düşünülebilir ancak genel sağ kalım üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha uzun süreli takibe ve daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

d. IDH inhibitörleri

İvosidenib/Enasidenib

AML hastalarının tanı sırasında yaklaşık %20'sinde izositrat dehidrojenaz (IDH) 1 veya 2 genlerinde mutasyonlar görülür. Mutant IDH (mIDH) proteinleri D-2-hidroksiglutarat (2-HG) üretimini katalize eder ve bu durum gen ekspresyonunda değişiklikler ve hücresel farklılaşmada bozulma ile sonuçlanan DNA ve histon hipermetilasyonuna neden olur. İvosidenib (AG-120) ve enasidenib (AG-221), sırasıyla mutant izositrat dehidrojenaz (mIDH) 1 ve 2 enzimlerini hedef alan oral inhibitörleridir[11]. Randomize bir faz 1 çalışmada IDH1 ve IDH2 mutasyonu bulunduran yeni tanı AML hastalarında standart indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapilerine günde bir kez 500 mg sürekli ivosidenib (mIDH1) veya günde bir kez 100 mg enasidenib (mIDH2) eklenmiştir. İvosidenib (n = 60) veya enasidenib (n = 91) alan hastalarda, indüksiyon sonu tam remisyon (CR) oranları sırasıyla %55 ve %47 ve inkomplet nötrofil veya trombosit iyileşmesi ile birlikte (CR/ CRi/CRp) toplam CR oranları sırasıyla %72 ve %63 olarak gösterilmiştir. CR/CRi/CRp yanıtına sahip ivosidenib alan 16/41 (%39) hastada IDH1 mutasyonu ve enasidenib alan 15/64 (%23) hastada IDH2 mutasyonu PCR ile negatif saptanırken; ayrıca ivosidenib alan 16/20 (%80) hastada IDH1 mutasyonunun ve enasidenib alan 10/16 (%63) hastada IDH2 mutasyonunun multiparametre flow-sitometri (MPFC) ile negatifleştiği (MRD (-)) gösterilmiştir[12]. İvosidenib veya enasidenib'in yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi ile kombinasyonu, yeni teşhis edilen mIDH1 veya mIDH2 AML'li hastalarda umut vaat etmektedir. Faz 3 çalışma ise devam etmektedir.

e. PD-1 inhibitörleri

Nivolumab

Programlanmış ölüm-1 (PD-1)+ CD8+ T-hücrelerinin AML hastalarının kemik iliğinde sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında arttığı bildirilmiştir. Daha önceki klinik çalışmalarda, sitarabin enjeksiyonunun miyeloblastların yüzeyinde bulunan T hücresi inhibitör reseptör PD-1ekspresyonunu baskıladığı ve blastların sitotoksik T-lenfositler (CTL'ler) tarafından öldürmesini sağladığı gösterilmiştir. PD-1 ve ligand-1 (PD-L1) yolunu bloke etmek, geleneksel kemoterapiye sitotoksik antilösemi yanıtlarını artırır[13]. Bir faz 2 çalışmada 18 ile 60 yaşları arasındaki yeni tanı AML hastalarında standart indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapilerine Nivolumab eklenmiştir. Çalışmanın sonunda medyan 17.25 aylık takipte medyan olaysız sağ kalıma ulaşılamadığı gösterilirken; yanıt verenlerde nükssüz sağ kalım 18.54 ay saptanmıştı. Yanıt veren hastalar ile karşılaştırıldığında yanıt vermeyen hastalarda PD-1/TIM-3 eksprese eden CD4+ T (p=0.01) ve PD-1/LAG-3 (p=0.04) eksprese eden CD4+ T hücrelerin önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştı. Sonuç olarak; genç yeni tanı AML hastalarında Nivolumabın idarubisin+sitarabin indüksiyon tedavisine eklenmesi uygulanabilir ve güvenli olduğu gösterilmişti[14]. Bu yaklaşımın etkinliğini belirlemek için gelecekte daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, AML tedavisinde kullanılan standart kemoterapinin yerini henüz hedefe yönelik tedavilerin, monoklonal antikor tedavilerinin ve immunoterapinin tam olarak aldığı söylenemese de yakın gelecekte bu yaklaşımların daha erken ve belki de kombine kullanımları ile çok daha başarılı sonuçlar edilebilecektir.

Kaynaklar

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al.; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-1152) .
3. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. CPX-351 versus 7+ 3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(7):e481-e491.
4. Hartmut Döhner,1 Andrew H. Wei,2 Frederick R. Appelbaum et al. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: 2022 Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2022. Tracking no: BLD-2022-016867R1.
5. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al.. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. Blood. 2014;123(21):3239-3246.
6. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al.. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML [abstract]. J Clin Oncol. 2016;34(suppl). Abstract 7000.
7. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al.. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2013;121(24):4854-4860.
8. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al.. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. J Clin Oncol. 2011;29(4):369-377.
9. Stone, Richard M., et al. "Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation." New England Journal of Medicine 377.5 (2017): 454-464.
10. Röllig C, Serve H, Hüttmann A; Study Alliance Leukaemia. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Dec;16(16):1691-9.
11. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al.. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Nature. 2012;483(7390):474-478.
12. Stein, Eytan M., et al. "Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study." Blood 137.13 (2021): 1792-1803.
13. Williams P, Basu S, Garcia-Manero G, et al. Checkpoint Expression By Acute Myeloid Leukemia (AML) and the Immune Microenvironment Suppresses Adaptive Immunity. Blood 2017; 130(Suppl 1): 185-.
14. Ravandi F, Assi R, Daver N, Benton CB, Kadia T, Thompson PA, Borthakur G, Alvarado Y, Jabbour EJ, Konopleva M, Takahashi K, Kornblau S, DiNardo CD, Estrov Z, Flores W, Basu S, Allison J, Sharma P, Pierce S, Pike A, Cortes JE, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Idarubicin, cytarabine, and nivolumab in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol. 2019 Sep;6(9):e480-e488. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30114-0.

Hasta Kan Yönetiminin Temel İlkeleri

Dr. İdil Yenicesu

Anemi, başta cerrahi operasyon geçirecek veya yoğun bakımda izlenen hastalarda sık izlenen bir sorundur. Elektif cerrahi operasyon geçirecek hastalar için bu oranın %5-75 arasında olduğu belirtilmektedir. Ancak anemi başta hastanede kalış süresi olmak üzere, mortalite ve morbidite için bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür. Anemiye neden olan en önemli risk faktörü demir eksikliğidir. Ayrıca fonksiyonel demir eksikliği, kemoterapi, radyasyon, ilaçlar, menoraji ve konjenital hastalıklar da diğer nedenler arasında sayılabilir.

Perioperatif kan kaybı da anemide izlenene benzer şekilde bağımsız risk faktörlerine sahiptir. Kan kaybı, cerrahi prosedüre bağlı olabildiği gibi, tanısal işlemler, tedavi uygulamaları, travma, obstetrik komplikasyonlar, uzun süreli anti-koagülan kullanımı vb. nedenler ile de gelişebilir. Anemik hastaların kan kaybına toleransının daha düşük olduğu unutulmamalıdır.

Transfüzyon onlarca yıl anemi ve kan kaybı için en uygun tedavi olarak kabul edilmiştir. Hemodinamik olarak stabil olmayan bir hastanın transfüzyondan yarar görmesi beklenirken hemodinamik olarak stabil olan hastanın ise transfüzyondan yarar göreceğine ait kanıtlar çok sınırlıdır. Oysa transfüzyon uygulamalarının büyük bölümü bu grup hastaya yapılmaktadır. Banka kanının saklanması sırasında ortaya çıkan değişiklikler oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya yol açar. Aynı zamanda ortaya çıkan morfolojik değişiklikler de doku perfüzyonunu ve karbondioksitin uzaklaştırılmasını engelleyecektir. Bu reolojik değişiklikler eritrosit transfüzyonu ile iskemik olaylar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Transfüzyon ile kanser arasındaki ilişki hala tartışma konusu olmakla birlikte ilişkiyi destekleyen klinik çalışmalar mevcuttur. Çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalar transfüzyon ile nazokomiyal enfeksiyonlar arasında doz bağımlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca liberal transfüzyon stratejilerinin hastane kaynaklı enfeksiyonları artırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca transfüzyon uygulamalarının maliyeti de dikkate alınması gereken unsurlardandır. Amerika'da transfüzyon maliyetinin yıllık 14 milyar dolar olduğu hesaplanmıştır. Ancak gerçek maliyet transfüzyon ilişkili yan etkiler hesaplandığında bu değerin çok daha üzerindedir. Transfüzyon alan bir hastanın ortalama hastane maaliyeti 17.194 dolar daha fazladır ki bu rakam yıllık 57 milyar dolar daha fazla maliyet anlamına gelmektedir. Hasta Kan Yönetimi uygulamaları transfüzyon oranının azalmasına ve ortaya çıkan tasarrufun farklı alanlara kaydırılabilmesine de olanak sağlamaktadır.

Yaşam beklentisinin artışı ve genç nüfusun azalması beraberinde kan bağışı yapabilecek popülasyonun oranında azalma izlenirken kompleks medikal ve cerrahi tedavilere dolayısıyla kan transfüzyonuna ihtiyacı olan popülasyonun oranında artış gerçekleşmektedir.

Tüm bu çıkarımlar ve bilimsel araştırmaların sonuçları 1990'lı yıllardan itibaren **Hasta Kan Yönetimi** kavramının ve uygulamalarının hayata geçişine katkıda bulunmuştur. Odağına kan ve kan bileşenleri yerine hastayı alan "Hasta Kan Yönetimi (HKY)", hastanın kendi kanını korumayı ve onu hasta için yeterli düzeyde tutmayı amaçlayarak, allojenik transfüzyon gereksinimini ortadan kaldırmaya veya azaltmaya yönelik birtakım tıbbi ve cerrahi yaklaşımları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Transfüzyon yalnızca hastanın

yararına olduğu durumlarda terapötik bir yöntem olarak uygulanmalıdır. Hastanın kan ve bileşenlerine gereksiz yere maruz kalmasını engelleyerek kısa sürede iyileşmesini hedefler.

Hasta kan yönetimi uygulamaları üç temel ilkeye dayanmaktadır:

1. Hastanın kendi eritrosit kitlesinin en uygun şekilde yönetilmesi amacıyla eritropoezin uyarılması ve altta yatan hastalıkların tedavisi,
2. Tanısal, girişimsel ve cerrahi kan kayıplarını önleyerek hastanın eritrosit kitlesinin korunması,
3. Hastanın anemiye toleransının artırılması.

Bu temel ilkeleri aşağıda daha detaylı olarak inceleyelim.

Hastanın eritrosit kitlesinin optimizasyonu

Dünya Sağlık Örgütünün Raporlarına göre dünyada 1.62 milyar kişi anemiktir. Özellikle okul öncesi dönemdeki çocuklarda(%47.4) ve doğurganlık çağındaki kadınlarda (gebelerin %30.2) anemi oranı daha yüksektir. Anemi sadece gelişmekte olan ülkelerin sorunu değildir. Özellikle gelişmiş ülkelerde 65 yaşının üzerinde ve çok sayıda morbiditesi olan hastalarda anemi prevelansı yüksektir.

Preoperatif anemi ise operasyon sırasında veya sonrasında eritrosit konsantresi transfüzyonunun en güçlü belirleyicisidir. Transfüzyon hele ki uygunsuz endikasyon ile gerçekleştirilen transfüzyon süreci olumsuz etkileyen bağımsız ve ek bir risk faktörüdür. Bu nedenle preoperatif aneminin yönetimi bütünsel bir tedavi konseptinin bir parçasıdır.

Cerrahi endikasyon ile ilişkili olmayan her tür preoperatif aneminin sebebi açığa kavuşturulmalı ve acil olmayan her tür operasyon tedavi tamamlanana kadar ertelenmelidir. Bu durum özellikle beklenen kan kaybı 500-1000 ml den fazla ve/veya hemoglobin düzeyi perioperatif süreci transfüzyonsuz sürdürmeye imkân vermiyor ise önem taşımaktadır.

a. Demir tedavisi

İnsan vücudunda 2.5-4 gr demir bulunmaktadır. Ferritin şeklinde karaciğer ve dalakta depolanmaktadır. Eksikliğinde hematopoez bozulur. Kronik inflamasyon veya malign hastalıklarda fonksiyonel demir eksikliği de gelişebilir. Bu durumda dalak ve karaciğerden demir mobilizasyonu veya barsaklardan demir emilimi bozulmuştur.

Demir tedavisi için hem oral hem de parenteral demir uygulamak mümkündür. Ancak oral demir tedavisinde emilim kısıtlaması ve mevcut çeşitli durumlar veya kullanılan ilaçlar nedeniyle etkinlik parenteral demirden daha kısıtlıdır. Ganzoni formülü kullanılarak hesaplanan eksikliğin örneğin 1200 mg yerine konulması 120 güne ulaşılabilir. Özellikle ortopedik cerrahi hastalarında oral tedavi önerilmektedir. Ancak tedavi uyumunun özellikle gastrointestinal yan etkiler nedeniyle sınırlı olduğu da unutulmamalıdır. Kısaca 2-3 aydan daha uzun süre ile operasyonu erteleme şansı mevcut ise oral demir aksi halde parenteral formlar kullanılmalıdır. Geç veya post operatif demir tedavisinin yararı sınırlıdır. Sadece ortopedik cerrahi hastalarında gerçekleştirilen iki gözlemsel çalışmada transfüzyon miktarını azaltığı gösterilmiştir. Intravenöz demir preperatlarının stabilitesi, infüzyon süresi, doz miktarı, anaflaktoid reaksiyon sıklığı farklı formları mevcuttur. En stabil olanlar ferrik karboksi maltoz ve demir dekstran'dır. Ancak anaflaktoid reaksiyon sıklığının yüksek olması nedeniyle Avrupa İlaç Ajansı(EMA) demir dekstran kullanımını önermemektedir. Ayrıca ferrik karboksi maltoz 15 mg/kg(maksimum 1000 mg/hafta) gibi bir miktarın 15 dakikada infüzyonuna imkân sağlamaktadır. Bununla birlikte FDA ferrik karboksi maltozun perioperatif aneminin rutin tedavisinde kullanımına, henüz karşılaştırmalı büyük ölçekli çalışmaların olmaması ve maliyet-etkinlik analizlerinin bulunmaması nedeniyle izin vermemiştir. Tüm bu gerekçeler ile iv demir uygulamaları resüsitasyon gerçekleştirilebilecek ortamlarda yapılmalıdır.

b. B12 ve folik asit tedavisi

Özellikle 65 yaşın üzerindeki kişilerde, vegan beslenme alışkanlığı olanlarda, malabsorpsiyonu bulunanlarda veya alkolizmde eksiklikleri sık gözlemlenir. Bu durum preoperatif aneminin bir nedeni olarak ortaya çıkar. Günlük 1000 µg kadar B12 ve 5-15 mg folik asit tedavide kullanılır.

c. Eritropoez uyarıcı ajan kullanımı:

Ülkemizde MDS ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemilerin tedavisi dışında kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Ancak literatürde ortopedik cerrahide, kolorektal cerrahide ve kardiyovasküler cerrahide kullanımı ile ilgili yayınlar yer almaktadır. Ortopedik cerrahi dışında rutin kullanım için onaylı değildir. Kolorektal cerrahide yararlı olmadığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar, meta analizler kemoterapi ilişkili anemide eritropoetin kullanımının artmış mortalite ve kısalmış progresyonsuz yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler cerrahide ise demir ile birlikte tek doz eritropoetin kullanılan çalışmalar bulunmaktadır ve transfüzyon miktarını azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak risk-yarar analizi dikkatle gerçekleştirilmelidir.

Kanama ve kan kaybının azaltılması

a. Tanı amaçlı testler ve girişimsel işlemler nedeniyle gerçekleşen kan kayıplarının azaltılması

Tanı amaçlı gerçekleştirilen kan testleri ve girişimsel işlemler iatrojenik aneminin gelişmesinde rol oynamaktadır. Özellikle çocuklar, yaşlılar, altta yatan ciddi hastalığı olanlar, vücut ağırlığı düşük olanlar bu açıdan risk altındadırlar. Kan testleri genellikle rutin alışkanlıklar içinde düşünmeden istenmektedir. Oysa sonucu tedaviyi belirleyen bir amaca hizmet ediyor ise istenmelidir. Travma hastalarında tetkik sayısının hastaların prognozunu etkilemediği gösterilmiştir. Oysa pediatri hastalarında artmış tetkik sayısının transfüzyon oranını arttırdığı ispatlanmıştır. Bu yanlış uygulamalar çoğunlukla eski test sonuçlarının değerlendirilmemesinden kaynaklanmaktadır. Yoğun Bakım Ünitesinde bu nedenle gerçekleşen kan kayıpları 25-75 ml/gün gibi ciddi miktarlara ulaşmaktadır. Ayrıca kan kaybının bu geniş aralığı hastaların ciddiyeti ile açıklanamamaktadır. Bu miktarlara ulaşan kayıplar düşük hemoglobin düzeyi ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda transfüzyona, yüksek hemoglobin düzeyi olanlarda ise hemoglobin düzeyinde hızla düşüşe neden olmaktadır. Kan testleri için alınacak kan miktarını azaltacak stratejilerin birlikte uygulanması bu kayıpların %50 oranında azaltılmasını sağlayabilir. Bu stratejileri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz.

- Semptom temelli test istemi yapmak
- Kan bileşeni istemlerinde 'Type and Screen' metodunun kullanılması
- Küçük hacimli test tüplerinin ve mikrometodların kullanılması
- Arteriyel yol veya kateterlerdeki ölü boşlukların azaltılması
- Yatak başı test yöntemlerinin kullanılması
- Non-invaziv tanı yöntemlerinin kullanılması
- Girişimsel işlemlerde kan kaybını azaltmak için trombosit agregasyon inhibitörleri ve antikoagülan kullanımı yönetiminin multidisipliner bir ekip tarafından yapılması ve işlemin deneyimli ekip tarafından işlemin gerçekleştirilmesi

b. Dilüsyonel koagülopatiyi önlemek için kısıtlı volüm replasmanı uygulamak

c. Ortalama arter basıncını 60-65 mmHg düzeyinde tutacak şekilde kontrollü hipotansiyon uygulamak

d. Asidozun önlenmesi veya düzeltilmesi: Trombin aktivasyonu, trombositlerin adezyon ve agregasyonunun olumsuz etkilediği için asidoz düzeltilmelidir.

e. Hipotermi (özellikle <35^{0}C ise) hemostaz ve koagülasyon sistemini olumsuz etkiler. Bu nedenle önlenmelidir.

f. Hipokalsemi: Kan kaybı veya masif transfüzyon veya asidoz hipokalsemiye yol açabilir. Bu durumda koagülasyon olumsuz etkilenir. İyonize kalsiyum düzeyi >1 mmol/L düzeyinde tutulmalıdır.

g. Koagülasyon faktör eksikliklerinin yerine konulması: Fibrinojen konsantresi ve protrombin kompleks konsantresi çoğunlukla yeterli olur. Ancak majör kanamalarda masif transfüzyon yapılması gerekiyor ise faktör 5, 8, 11 eksikliği de gelişebileceği için taze donmuş plazma transfüzyonu gerekecektir. Taze donmuş plazma transfüzyonu katı kurallar çerçevesinde gerçekleştirilmelidir. TRALI, nasokomiyal enfeksiyon, sepsis, çoklu organ yetmezliği riskini artırmaktadır.

h. Kan koruma stratejileri: Bunlar 3 ana gruba ayrılır: Akut normovolemik hemodilüsyon, preoperatif otolog kan donasyonu ve hücre kurtarma. Ancak uygun endikasyonlar ile etkinliği gösterilmiş olan hücre kurtarma uygulamalarıdır. Hücre kurtarma 1000 ml den veya toplam kan hacminin %20'sinden fazla kanama beklenen majör cerrahi işlemlerde veya irregüler antikoru olan veya nadir kan grubuna sahip kişilerde kullanılabilir.

i. Uygun cerrahi tekniklerin uygulanması: Kan kaybı cerrahi işlemler sırasında da meydana gelebilir. Bu süreçte kan kaybını azaltmak için uygulanabilecek teknikler aşağıda sıralanmaktadır.

- Uygun anestezi teknikleri: Derinlik, regional uygulamalar, pozisyon
- Hedef organın kanlanmasını azaltıcı yöntemler:Pringle manevrası, turnike, embolizasyon, aort klempi
- Koagülasyon kaskatının idamesi: Hipoterminin önlenmesi, asidozun önlenmesi
- Kontrollü hipotansiyon
- Hücre kurtarma
- Minimal invaziv cerrahi yöntemlerin uygulanması
- Topikal (sellüloz, fibrin yapıştırıcı, traneksamik asit gibi) veya sistemik (traneksamik asit, dezmopresin vb.) hemostatik ilaçların kullanımı

Hastanın anemiye fizyolojik toleransının yönetimi

Bu amaç için aşağıdaki süreçlerin yönetilmesi gereklidir:

- Anemi toleransını artırma ve optimize etme yöntemleri,
- Anemik hastaların belirlenmesi ve tedavisi,
- Dolaşımı düzeltmeye ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmeye yönelik tedaviler, miyokardiyal iskeminin tedavisi, aritmilerin tedavisi vb.

Orak Hücreli Anemide Hemostatik Sistem

Dr. İlgen Şaşmaz
Acıbadem Hastanesi, Adana

Orak hücreli anemi (OHA) dünyada en sık görülen kalıtsal hemoglobinopatidir. Dünyada her yıl 300.000 den fazla OHA'li hasta çocuk doğmaktadır . Hastalık vazo-oklüsiv krizler, akut göğüs sendromu, dalak sekestrasyonu ve nörolojik sorunlara yol açması nedeni ile önemli morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir.(1)

OHA'deki birincil patolojik olay, eritrositlerin yapısını ve işlevini değiştiren mutasyona uğramış olan HbS'in polimerizasyonudur. Hemoglobin tetramerlerinin anormal polimerizasyonu ve agregasyonu, hem lökositlere hem de vasküler endotelyuma yapışan oraklaşmış eritrositlerin oluşumuna yol açar. Bu hücresel etkileşimlere, postkapiller venler içinde vazo-oklüzyona yol açan hücre adezyon molekülleri aracılık eder. Oraklaşmış eritrositler daha az fleksibldır ve gelişen membran hasarı onları hemolize yatkın hale getirir.(1,2)

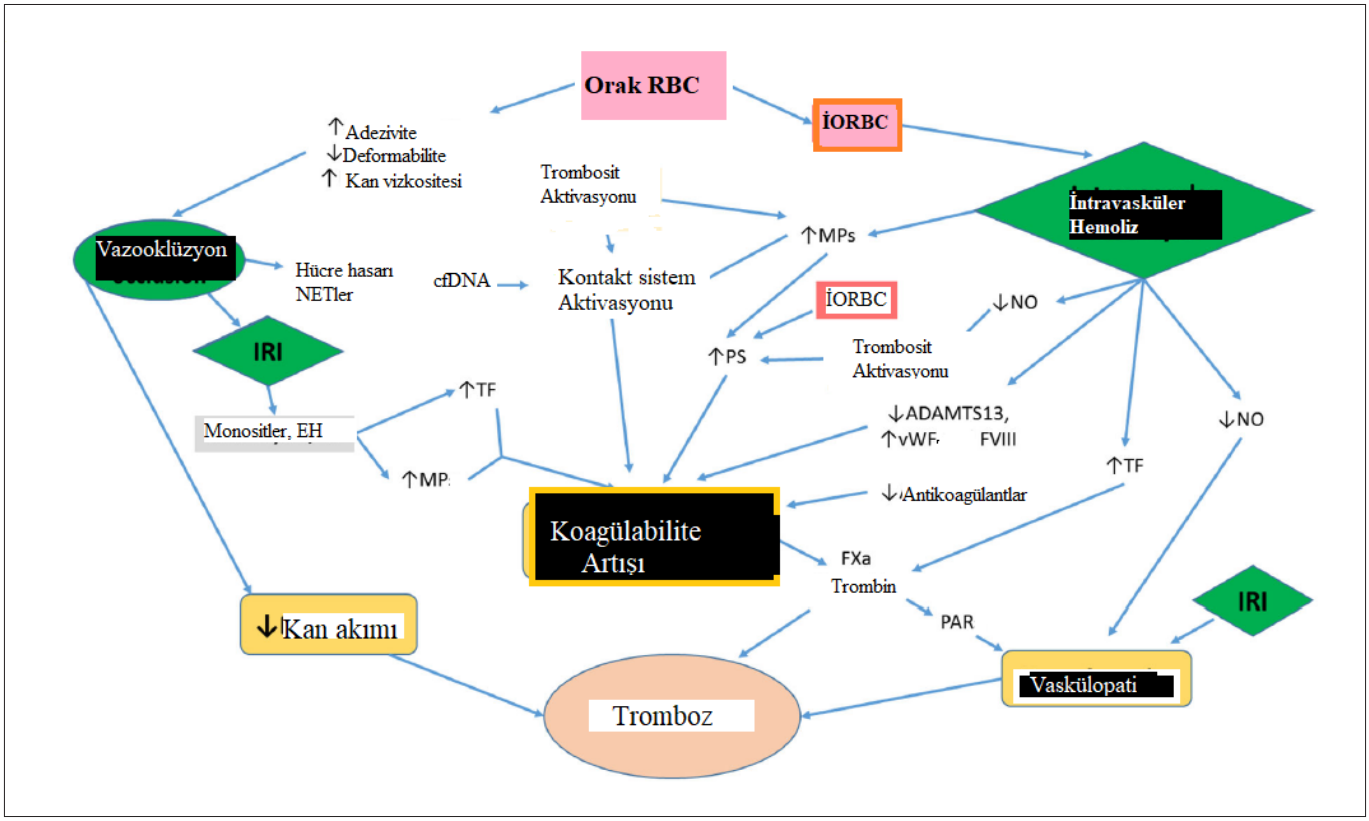
Bu moleküler ve hücresel değişiklikler, hastalığın iki ana patolojisine yol açar:

1. Vazooklüzyon aracılı iskemi/reperfüzyon hasarı
2. Kronik hemolitik aneminin yol açtığı dolaşımdaki serbest hem düzeylerinin artışı. (1,2)

İskemi/reperfüzyon hasarı, serbest radikaller aracılığı ile oksidatif strese ve artmış vasküler inflamasyona neden olur. Kronik hemoliz haptoglobin ve hemopeksinin tüketimi ile birlikte serbest hemoglobin ve hem artışına ardından nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının azalmasına neden olur. NO tüketimi vazodilatasyonu, trombosit aktivasyonunu ve inflamasyonu etkiler. Toll-like reseptör 4'ün hem aracılı aktivasyonu endotel hücrelerinde ve lökositlerde doğrudan proinflamatuar mediatörlerin ekspresyonunu indükler ve nötrofillerde solunum patlamasını aktive eder. OHA patolojisine vasküler inflamasyonun ve oksidatif stresin katkısı kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır.(3-6)

Hastalar çoğu zaman tamamen asemptomatik olmayan, steady-state olarak adlandırılan stabil bir klinik durum halindedir. Ancak bu durum daha belirgin kronik hemoliz, akut hemoliz ve vazooklüzyona yol açan eritrositlerin artmış oraklaşma dönemleri ile yer değiştirir. Tekrarlayan olaylar, genellikle hastaneye yatış gerektiren ağrılı epizodlarla ilişkili vazo-oklüziv krizleri tetikler. Kronik olaylar döngüsü, akut göğüs sendromu, orak nefropatisi, iskemik inme, pulmoner hipertansiyon, osteonekroz ve kardiyak disfonksiyon dahil olmak üzere klinik sonuçlara yol açar. Bu çoklu organ hasarı, OHA'nin basit bir eritrosit bozukluğu olmadığını, çok daha karmaşık bir vasküler bozukluk olduğunu göstermektedir.(7,8)

OHA'nin bir diğer öne çıkan özelliği, pıhtılaşmanın kronik aktivasyonu olup hastalarda tromboembolik olayların arttığına dair kanıtlar vardır. Hiperkoagülabilite genellikle vasküler hücrelerde artan TF ekspresyonu ile bağlantılıdır. Aynı zamanda klinik olarak, orak hücreli hastalarda hemoliz belirteçleri ile pıhtılaşma aktivasyon belirteçleri arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Küçük pulmoner damarların in situ trombozu otopsi çalışmaları sırasında sıklıkla gözlenir. Hepatik ven ve inferior vena kavada da tromboz bildirilmiştir. Pulmoner emboli ve derin ven trombozundan oluşan venöz tromboemboli, OHA'li hastalarda yaklaşık olarak %25'lik bir kümülatif insidansa sahiptir ve daha yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. Bu nedenler ile OHA'de hemostaz geniş ölçüde tüm parametreleri ile birlikte araştırılmış olup OHA'de hiperkoagülabilite patogenezi şekil 1'de gösterilmiştir.(9-16)



Şekil 1. Orak hücreli anemide trombozun patogenezi
EH: Endotelyal hücre; **NET:** Nötrofil hücre dışı tuzaklar; **IRI:** İskemi repürfüzyon hasarı; **cFDNA:** Serbest DNA; **MP:** Mikropartikül; **RBC:** Eritrosit; **NO:** Nitrik oksit **PS:** Protein S; **İORBC:** İrreversibl oraklaşmış eritrosit

Orak hücreli anemide invivo trombin ve fibrin oluşumu

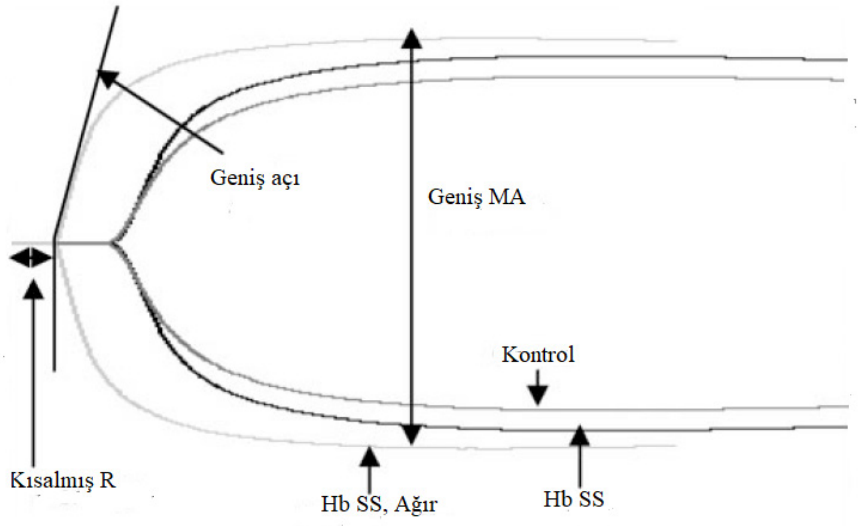
OHA'li hastalarda 'stabil durumda' kronik koagülasyon aktivasyonu sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla görülür. Bu, trombin-antitrombin kompleksleri (TAT), protrombin fragmanı 1.2 (F1.2), fibrinopeptid A, D-dimer ve plazmin-antiplazmin kompleksleri (PAP) dahil olmak üzere trombin ve fibrin oluşumunun in vivo belirteçlerinin artmış plazma düzeyleri ile kanıtlanır. Ağrılı krizler sırasında koagülasyon aktivasyon belirteçlerinde kriz olmayan 'stabil durum' ile karşılaştırıldığında daha fazla artış olduğuna dair çelişkili raporlar vardır. Pıhtılaşma aktivasyon belirteçleri ile ağrılı kriz sıklığı arasındaki ilişki hakkında da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Stabil durumda ölçülen D-dimer seviyeleri ile bir sonraki yıl ağrı krizlerinin sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir. Ek olarak, plazma D-dimer seviyesi, bir sonraki ağrı epizoduna kadar geçen süre ile ters orantılı bulunmuştur . Ancak, OHA'li yetişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda stabil durumda elde edilen plazma TAT ve D-dimer seviyeleri ile akut ağrı krizlerinin sıklığı arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır. Bu çelişkili verilerin nedeni belirsiz olup OHA'li hastalarda stabil durumu doğru bir şekilde tanımlamanın zorluğuyla ilgili olabilir.(8, 14-24)

Orak hücreli anemide tromboelastografi

Global pıhtılaşmayı değerlendiren tromboelastografi, pıhtılaşma örneğinin başlangıcından stabil bir pıhtı oluşumuna kadar olan viskoelastik değişiklikleri ölçer. OHA'de değişen trombositler, lökositler ve eritrositler dahil olmak üzere plazma ve hücresel kan bileşenlerinin etkisini yansıttığına inanılmaktadır. HbSS ve HbSC'li çocuklar, yaş uyumlu kontrollere kıyasla stabil durumda daha yüksek açı, daha yüksek maksimum genişlik ve daha yüksek pıhtılaşma indeksi değerlerine sahipti . HbSS hastalarında ağrılı ataklar sırasında maksimum amplitüd ve pıhtılaşma indeksi daha da artmıştır. Son olarak, trombogramın reaksiyon süresi protein C ve protein S seviyeleri ile de pozitif korelasyona sahipti. Alfa açısı trombosit sayısı ile korelasyon gösterdi. Maksimum amplitüd ve pıhtılaşma indeksi ise D-dimer seviyeleri ile paralel bulundu. Şekil 2'de OHA'li hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait tromboelastografi örnekleri verilmiştir. (17, 25)

Orak hücreli anemide doku faktörü ve kontakt sistem aktivasyonu

Pıhtılaşmanın fizyolojik tetikleyicisi olan doku faktörü (TF), normal olarak sağlam bir endotelyal hücre tabakası ile plazma proteinleri ile temastan ayrılır. Böylece pıhtılaşma aktivasyonu önlenir. HbSS ve OHA'nin birleşik heterozigot formları olan hastalarda, dolaşımdaki TF'nün artan seviyeleri endotelyal hücreler, monositler ve bu hücrelerden kaynaklanan mikropartiküller tarafından üretilir. OHA endotel hasarı ile ilişkili olduğundan, subendotelyal TF'nün vasküler hasar bölgelerinde dolaşan kana maruz kalması da olasıdır. Bir çalışmada HbSS ve HbSC hastaları arasında tam kan TF prokoagülan aktivitesinde fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, başka bir çalışmada da, TF-pozitif mikropartiküllerde hiçbir fark görülmemesine rağmen, HbSS'de HbSC ile karşılaştırıldığında TF-pozitif monositlerin ve tam kan



Şekil 2. OHA'li hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait tromboelastografi örnekleri
R: Reaksiyon zamanı; **MA:** Maksimum amplitüd

TF aktivitesinin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir. TF-pozitif monositlerin, TF-pozitif dolaşımdaki endotelyal hücrelerin ve bu hücrelerden kaynaklananTF-pozitif mikropartiküllerin sayısı, ağrılı epizotlar sırasında, kriz olmayan stabil duruma kıyasla artıyor gibi görünse de, bu iki klinik durum arasında tam kan TF prokoagülan aktivitesinde farklılık görülmemiştir (21, 25-28).

OHA'li hastalarda hemoliz belirteçlerinin tam kan TF prokoagülan aktivitesi, TF-pozitif monositler ve ayrıca trombin ve fibrin oluşumunun plazma belirteçleri ile ilişkileri gösterilmiştir. İnflamatuvar bir mediatör ve intravasküler hemoliz ürünü olan hem, kültüre insan kordon kanı endotel hücrelerinde ve insan akciğer mikrovasküler endotel hücrelerinde IL-1α ve TNF α 'dan bağımsız olarak fonksiyonel TF ekspresyonunu indükler. Hem toll like reseptör 4 aracılığıyla insan mononükleer hücrelerinde ve fare lökositlerinde TF ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. NO'in biyoyararlanımının arttırılması ise fare modelinde endotelyal TF ekspresyonunda önemli bir azalmaya yol açması, NO'in endotelyal TF düzenlemesinde ve OHA'de pıhtılaşma aktivasyonunda rol oynadığını göstermiştir. Stabil durumda, şiddetli hastalık fenotiplerine sahip orak farelerde pulmoner venlerdeki endotelyal TF ekspresyonu artar, ancak hafif fenotiplerde ve orak hücre olmayan kontrole benzerdir. Hafif hastalık fenotiplerine sahip orak farelerde geçici hipoksi kaynaklı stres, pulmoner damarlarda TF'nin endotelyal hücre ekspresyonunun yukarı regülasyonuna yol açar, bu da OHA'de TF ekspresyonunda iskemi-reperfüzyon hasarının bir rolü olduğunu gösterir. Hipoksi-reoksijenasyonu takiben pulmoner venlerde artan TF ekspresyonu öncelikle monositlerdeki NFκB aktivasyonuna bağlıdır. Hayvan modellerinden elde edilen bu veriler, TF'nin koagülasyonu başlatmaya ek olarak, inflamasyon ve vasküler yaralanma dahil olmak üzere diğer biyolojik yolları da tetikleyebileceğini düşündürmektedir. (24, 26, 29-35)

OHA'li hastalarda, plazma TAT, F1.2 ve D-dimer dahil olmak üzere invivo trombin ve fibrin üretimi belirteçleri, tam kan TF prokoagülan aktivitesi, toplam TF-pozitif mikropartiküller ve monositlerden veya endotel hücrelerinden elde edilen TF-pozitif mikropartiküller ile sadece orta düzeyde korelasyon gösterir veya hiç korelasyon göstermez. Bu durum kanda ölçülmeyen vasküler hasar bölgelerindeki endotelyal ve subendotelyal TF'nin katkısını yansıtsa da, in vivo trombin oluşumuna intrinsik yol aktivasyonunun katkısını da yansıtabilir. Faktör XII, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen dahil olmak üzere kontakt sistem proteinlerinin plazma seviyelerinin, OHA'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla stabil durumda azaldığı, akut ağrılı ataklar sırasında daha da azaldığı gösterilmiştir (8,17, 21, 26,28).

Kontakt sistemi proenzimlerinin otomatik aktivasyonunun, negatif yüklü yüzeylerde meydana geldiği bilinmektedir. İn vivo kontakt sistemi aktivasyonu için potansiyel adaylar arasında polifosfatlar, nükleik asitler, heparan sülfat, sülfatidler, kollajen ve fosfatidilserin bulunur. Aktive edilmiş trombositler tarafındanp polifosfatlar açığa çıkmaktadır. Ayrıca akut ağrılı krizler ve akut göğüs sendromu sırasında belirgin düzeyler ile stabil durumda OHA hastalarının plazmasında aktive edilmiş nötrofiller ve muhtemelen diğer hücreler tarafından salınan serbest DNA ve nükleozomların artan seviyeleri tespit edilmiştir. Bu veriler kontakt sistemin SCD'nin hiperkoagülabilitede potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. (36-39).

Orak hücreli anemide trombosit aktivasyonu, eritrositler ve mikropartiküller

Trombositler stabil durumda trombosit kaynaklı solubl CD40 ligandı, trombosit faktörü 3, trombosit faktörü 4, beta-tromboglobulin dahil olmak üzere trombosit aktivasyonunun çözünür belirteçlerinin artan seviyeleri ve trombosit CD40 ligandında ve trombospondin 1 içeriğinde azalma, P-selektin, CD63, aktive edilmiş glikoprotein IIb/IIIa (ve fosfatidilserin dahil olmak üzere aktivasyonun yüzey belirteçlerinin artan ifadesi; trombosit-trombosit, trombosit-eritrosit ve trombosit-lökosit kümelerinin sayısında artış; ve artan sayıda trombosit türevi mikropartiküller ile. ile kanıtlandığı gibi aktivedir. Bu aktivasyon akut ağrılı epizodlar sırasında daha fazla artmaktadır. (8,17,22,40)

Fonksiyonel incelemeler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında stabil durumda yetişkin hastalarda trombosit agregasyonunun arttığını, çocuklarda ise azaldığını göstermiştir . Splenektomize olmayan erişkin OHA'li hastalarda trombosit agregasyonunda bir artış gözlendiğinden, OHA'li erişkinlerde artmış trombosit agregasyonunun, otosplenektomiye sekonder olarak dolaşan genç ve hiperaktif trombositlerin yüksek sayısından kaynaklandığı varsayılmaktadır. Trombosit prokoagülan aktivitesi, akut ağrı atakları sırasında hastalarda kriz olmayan duruma göre önemli ölçüde artar ve takip eden yıl boyunca akut ağrı ataklarının sayısı ile önemli ölçüde paralellik gösterir. Daha sık ağrı epizodu geçiren hastalarda daha yüksek bir solubl CD40 ligand düzeyine doğru bir eğilim rapor edilmiştir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aktive fibrinojen reseptörü, glikoprotein IIb/IIIa tarafından değerlendirilen trombosit

aktivasyonu, triküspit regürjitant jet akım hızı ve hemoliz laboratuvar belirteçleri ile ilişkilidir. (22,29,41,42).

Normal membran fosfolipid asimetrisinin kaybı, bunun sonucunda eritrosit membran yüzeyinde artan fosfatidilserin (PS) ekspresyonu, OHA hastalarında bir alt eritrosit popülasyonunda mevcuttur. Anormal PS maruziyeti, çekirdekli hücrelerin apopitozu ve eritrositlerin yaşlanması sırasında hücrenin kaldırılması için tanıma sinyali işlevi görür. OHA'li hastalarda dalak fonksiyonu azalmış veya olmadığı için, yaşlanmış eritrositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması bozulması dolaşımdaki yüksek oranda PS pozitif eritrositlerin varlığına yol açar. PS, koagülasyon kaskadlarında yer alan tenaz ve protrombinaz kompleksleri için bağlanma yeri olarak hizmet eden negatif yüklü bir yüzey sağlar. Normal bireylerde de PS-pozitif eritrositler trombin oluşumunu destekler. Bu da OHA'nin hiperkoagülabl olmasında rolü olduğunu düşündürür. PS-pozitif orak eritrosit sayısı, PS-pozitif trombosit sayısı, plazma F1.2, D-dimer ve PAP kompleksleri ile önemli ölçüde koreledir. Bununla birlikte, orak eritrositler üzerinde eksprese edilen PS'nin, invitro olarak aktive edilmiş protein C tarafından faktör Va inhibisyonu için katalitik bir yüzey sağladığı da gösterilmiştir. Bu da PS-pozitif eritrositlerin OHA'li hastalarda trombin oluşumunun inhibisyonunda olası bir rolü olduğunu gösterir (24,41,43-47).

PS'e maruziyet, aktivasyon veya apopitoz sırasında çeşitli hücreler tarafından açığa çıkan mikropartiküllerin fosfolipid bağımlı prokoagülan aktivitesi, protrombinaz kompleksinin birleşmesini destekleme yeteneklerine dayanan fonksiyonel analizler kullanılarak ölçülmüştür. Normal hemoglobine sahip bireylerle karşılaştırıldığında, OHA'li hastalar akım sitometrisi ile değerlendirilen "stabil durumda" dolaşan mikropartiküllerin toplam konsantrasyonunun daha yüksek ve fonksiyonel analizlerle değerlendirilen daha yüksek prokoagülan aktiviteye sahiptir. Bu mikropartiküller, eritrositler, trombositler, monositler ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden üretilir. HbSS, HbSβ-talasemi ve HbSC'li erişkin hastalarda mikropartiküllerin toplam konsantrasyonunun plazma F1.2, D-dimerler ve TAT seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Eritrositler ve trombositlerden üretilen mikropartiküller, muhtemelen PS'de kontakt sistem enzimlerinin bağlanması ve oto aktivasyonu yoluyla, faktör XII'ye bağlı bir şekilde trombin oluşumunu tetikleyebilir. Akut ağrılı ataklar sırasında toplam mikropartikül konsantrasyonunun daha da artması ile ilgili veriler vardır (28,45,48-53).

Orak hücreli anemide faktör VIII, ADAMTS 13 ve von Willebrand faktörü

Faktör VIII'in (FVIII) plazma düzeyi, OHA'li hastalarda stabil durumda ve akut ağrı epizodları sırasında, OHA olmayan kontrollere kıyasla yüksektir. FVIII aktivitesi plazma D-dimer seviyeleri ile korele olup, yüksek FVIII aktivitesinin OHA'de pıhtılaşma aktivasyonuna katkısını ortaya koymaktadır. FVIII ayrıca von Willebrand faktör antijeni (vWF:Ag) ve hemoliz belirteçleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. ADAMTS13 aktivitesinin "stabil durumda" OHA hastalarında azaldığı bildirilmiştir. Diğer çalışmalar, OHA hastalarında ve kontrollerde benzer ADAMTS13 aktivitesini bildirmiştir, ancak ağrı krizi sırasında daha fazla azalma ile "stabil durumda" hastalarda ADAMTS13 aktivitesi/vWF:Ag oranını azaltmıştır. İnvitro çalışmalar, intravasküler hemoliz sırasında açığa çıkan serbest hemoglobinin, von Willebrand molekülünün A2 alanını bağlayabildiğini ve ADAMTS13 tarafından bölünmesini önleyebildiğini göstermektedir. Ek olarak, saptanamayan ADAMTS13 aktivitesi seviyeleri olan bazı OHA hastalarında yüksek plazma trombospondin-1 seviyeleri gözlenmesi trombospondin-1'in enzim aktivitesi üzerinde bir inhibitör etkisi olduğunu düşündürür. OHA'li hastalarda, azalmış ADAMTS13 aktivitesi, en azından kısmen, artan dolaşımdaki vWF seviyelerini, özellikle ultra büyük multimer formlarını ve ardından plazma FVIII seviyesinin yükselmesini açıklayabilir. Bununla birlikte başka bir çalışmada, plazma vWF seviyesi, saptanamayan ADAMTS13 aktivitesi olan ve olmayan OHA hastalarında anlamlı olarak farklı değildi, bu da ADAMTS13 aktivitesinin OHA 'deki vWF seviyelerinin tek düzenleyici belirleyicisi olmadığını düşündürmektedir (8, 54-58).

Orak hücreli anemide doğal antikoagülanlar

Doğal antikoagülanların plazma seviyelerinde azalma, OHA'li hastalarda yaygın olarak gözlenir. Plazma protein C ve protein S seviyelerinde orta derecede bir azalma, "stabil durum" sırasında tutarlı bir şekilde gözlenir ve akut ağrı epizodları sırasında daha fazla azalma meydana gelir. K vitaminine bağımlı proteinler arasında protein S, fosfatidilserin açığa çıkaran membranlar için en yüksek afiniteye sahiptir. Protein S'nin eritrosit mikropartiküllerinin yüzeyinde kalsiyum bağımlı olarak bağlanması ve geri dönüşümsüz olarak oraklaşmış eritrositler protein S'nin β2-glikoprotein-1'e bağlanmasını önleyerek C4b-bağlayıcı protein tarafından inaktivasyonunu arttırır. Protein S'nin β2-glikoprotein 1'e bağlanması da antifosfolipid antikorları tarafından inhibe edilir. OHA'deki azalmış fizyolojik antikoagülan düzeylerinin bir başka potansiyel nedeni, devam eden pıhtılaşma aktivasyonu nedeniyle kronik tüketimdir. İnvivo olarak, protein C/protein S antikoagülan yolu, trombin ve protein C'nin trombomodulin ve endotelyal proteinC reseptörüne (EPCR) bağlanmasıyla aktive edilir. Ayrıca, eksvivo trombin üretme kapasitesi, kararlı durumda OHA'li çocuklarda, sadece protein C/protein S antikoagülan yolu eksojen trombomodulin ilavesiyle aktive edildiğinde, aynı yaştaki kontrollere kıyasla önemli ölçüde arttı. Benzer şekilde, yetişkin HbSS hastalarında, yalnızca plazmalarına trombomodulin veya aktive protein C eklendiğinde, yaş ve ırk uyumlu kontrollere göre daha yüksek bir trombin üretimi gözlemlendi. Bu bulgular, OHA'nin hiperkoagülabilitesinde bozulmuş protein C/protein S antikoagülan yolunun ilişkisini gösterir. Antitrombin plazma seviyeleri hakkında çelişkili raporlar olsa da, bir çalışmada OHA hastalarında kararlı durumda ve ağrılı ataklar sırasında normal plazma doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI) antijen seviyeleri bildirilmiştir. Fizyolojik bir serin proteaz inhibitörü olan heparin kofaktör II'nin plazma düzeyinin, HbSS ve HbSC hastalarında hem stabil durum hem de akut ağrılı ataklar sırasında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (18-21, 54, 59-64).

Sonuç olarak tüm bu çalışmalardan elde edilen kanıtlar, OHA'li hastaların trombosit fonksiyonu, prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik yollar gibi hemostaz bileşenlerini değiştirdiğini ve akut veya kronik inflamatuar durum gibi inflamasyonu modüle ettiğini göstermiştir

Kaynaklar

1. Heeney MM, Ware RE Platt O. Sickle cell disease. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2015:675-714.
2. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. J Clin Invest 2007; 117: 850-8.
3. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. J Clin Invest 2017; 127: 750-60.
4. Porto BN, Alves LS, Fernandez PL, Dutra TP, Figueiredo RT, Graca-Souza AV, Bozza MT. Heme induces neutrophil migration and reactive oxygen species generation through signaling pathways characteristic of chemotactic receptors. J Biol Chem 2007; 282: 24430-6.
5. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. Blood 2016; 127: 801-9.
6. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. Br J Haematol 2013; 162: 3-14.
7. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in sickle cell disease. Chest 2016; 149: 1082–93.
8. Sparkenbaugh E,Pawlinski R. Prothrombotic aspects of sickle cell disease. 2017; Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2017;15: 1307-16
9. Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease:new approaches to an old problem. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 91-6.
10. Setty BN, Key NS, Rao AK, Gayen-Betal S, Krishnan S, Dampier CD, Stuart MJ. Tissue factor-positive monocytes in children with sickle cell disease: correlation with biomarkers of haemolysis. Br J Haematol 2012; 157: 370-80.
11. Oppenheimer EH, Esterly JR. Pulmonary changes in sickle cell disease. Am Rev Respir Dis 1971; 103: 858-9.
12. Adedeji MO, Cespedes J, Allen K, Subramony C, Hughson MD. Pulmonary thrombotic arteriopathy in patients with sickle cell disease. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 1436-41.
13. Singh B, Kuruba M, Singh P, Hernandez CM, Waseemuddin M, Nanda NC. Live/ Real time three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of inferior vena cava and hepatic vein thrombosis in sickle cell disease. Echocardiography 2010;27: 594-6.
14. Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Nelson JA, Lanzkron S. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: a serious and under-recognized complication. Am J Med 2013; 126: 443-9.
15. Novelli EM, Huynh C, Gladwin MT, Moore CG, Ragni MV. Pulmonary embolism in sickle cell disease: a case-control study. J Thromb Haemost 2012; 10: 760-6.
16. Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. J Thromb Haemost 2014; 12: 2010-6.
17. Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation Abnormalities of Sickle Cell Disease: Relationship with Clinical Outcomes and the Effect of Disease Modifying Therapies. Blood Rev. 2016 July ; 30(4): 245-56.
18. Nsiri B, Gritli N, Bayoudh F, Messaoud T, Fattoum S, Machghoul S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in homozygous sickle cell disease. Hematol Cell Ther. 1996; 38:279-84.]
19. Lim M Ataga KI, Key NS. Hemostatic abnormalities in sickle cell disease. Curr Opin Hematol 2013;20-472-7.
20. Shehin M, Kanhu CP, Sunil KJ, Basila V. Coagulation profile in pathophyssiology of sickle cell disease. Nat J Physiol Pharm Pharmacol. 2020;1084-7.
21. Key NS, Slungaard A, Dandelet L, Nelson SC, Moertel C, Styles LA, et al. Whole blood tissue factor procoagulant activity is elevated in patients with sickle cell disease. Blood. 1998; 91:4216-23.
22. Tomer A, Harker LA, Kasey S, Eckman JR. Thrombogenesis in sickle cell disease. J Lab Clin Med. 2001; 137:398-407.
23. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs A, Beaman K, Freels S, Boggio L, et al. Antiphospholipid antibodies, proteins C and S, and coagulation changes in sickle cell disease. J Lab Clin Med. 1999; 134:352-62.
24. Setty BN, Rao AK, Stuart MJ. Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. Blood. 2001; 98:3228-33.
25. Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. Arch Pathol Lab Med. 2005; 129:760-5.
26. Setty BNY, Key NS, Rao AK, Gayen-Betal S, Krishnan S, Dampier CD, et al. Tissue factor-positive monocytes in children with sickle cell disease: correlation with biomarkers of haemolysis. Br J Haematol. 2012; 157:370-80.
27. Solovey A, Gui L, Key NS, Hebbel RP. Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. J Clin Invest. 1998; 101:1899-904.
28. Shet AS, Aras O, Gupta K, Hass MJ, Rausch DJ, Saba N, et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. Blood. 2003; 102:2678-83.
29. Ataga KI, Brittain JE, Desai P, May R, Jones S, Delaney J, et al. Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease. PloS One. 2012; 7:e29786.
30. Ataga KI, Moore CG, Hillery CA, Jones S, Whinna HC, Strayhorn D, et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. Haematologica. 2008; 93:20-6.
31. Setty BNY, Betal SG, Zhang J, Stuart MJ. Heme induces endothelial tissue factor expression: potential role in hemostatic activation in patients with hemolytic anemia. J Thromb Haemost. 2008; 6:2202-9.
32. Rehani T, Mathson K, Belcher JD, Vercellotti GM. Heme Potently Stimulates Tissue Factor Expression By Peripheral Blood Monocytes: A Novel Mechanism For Thrombosis In Intravascular Hemolytic Diseases. Blood. 2013; 122:2215-2215.
33. Solovey A, Kollander R, Milbauer LC, Abdulla F, Chen Y, Kelm RJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide regulate endothelial tissue factor expression in vivo in the sickle transgenic mouse. Am J Hematol. 2010; 85:41-5.
34. Aufradet E, DeSouza G, Bourgeaux V, Bessaad A, Campion Y, Canet-Soulas E, et al. Hypoxia/reoxygenation stress increases markers of vaso-occlusive crisis in sickle SAD mice. Clin Hemorheol Microcirc. 2013; 54:297-312.
35. Kollander R, Solovey A, Milbauer LC, Abdulla F, Kelm RJ, Hebbel RP. Nuclear factor-kappa B (NFkappaB) component p50 in blood mononuclear cells regulates endothelial tissue factor expression in sickle transgenic mice: implications for the coagulopathy of sickle cell disease. Transl Res J Lab Clin Med. 2010; 155:170-7.
36. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015; 28:1-11.
37. Wu Y. Contact pathway of coagulation and inflammation. Thromb J. 2015; 13:17.
38. Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation. Blood. 2012; 119:5972-9.
39. Al-Humood S, Zueriq R, Al-Faris L, Marouf R, Al-Mulla F. Circulating cell-free DNA in sickle cell disease: is it a potentially useful biomarker? Arch Pathol Lab Med. 2014; 138:678-83.
40. Proença-Ferreira R, Franco-Penteado CF, Traina F, Saad STO, Costa FF, Conran N. Increased adhesive properties of platelets in sickle cell disease: roles for alphaIIb beta3-mediated ligand binding, diminished cAMP signalling and increased phosphodiesterase 3A activity. Br J Haematol. 2010; 149:280-8.
41. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. Br J Haematol. 2014; 166:165-76.
42. Villagra J, Shiva S, Hunter LA, Machado RF, Gladwin MT, Kato GJ. Platelet activation in patients with sickle disease, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin. Blood. 2007; 110:2166-72.

43. Wood BL, Gibson DF, Tait JF. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in sickle cell disease: flow-cytometric measurement and clinical associations. Blood. 1996; 88:1873-80.
44. Fadok VA, Voelker DR, Campbell PA, Cohen JJ, Bratton DL, Henson PM. Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. J Immunol Baltim Md 1950. 1992; 148:2207-16.
45. Westerman M, Pizzey A, Hirschman J, Cerino M, Weil-Weiner Y, Ramotar P, et al. Microvesicles in haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and the effects of therapy. Br J Haematol. 2008; 142:126-35.
46. Whelihan MF, Mooberry MJ, Zachary V, Bradford RL, Ataga KI, Mann KG, et al. The contribution of red blood cells to thrombin generation in sickle cell disease: meizothrombin generation on sickled red blood cells. J Thromb Haemost JTH. 2013; 11:2187-9.
47. Whelihan MF, Zachary V, Orfeo T, Mann KG. Prothrombin activation in blood coagulation: the erythrocyte contribution to thrombin generation. Blood. 2012; 120:3837-45.
48. Connor DE, Exner T, Ma DDF, Joseph JE. Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. 2009; 20:558-64.
49. Marco A, Brocal C, Marco P. Measurement of procoagulant activity of microparticles in plasma: feasibility of new functional assays. Thromb Res. 2014; 134:1363-4.
50. van Beers EJ, Schaap MCL, Berckmans RJ, Nieuwland R, Sturk A, van Doormaal FF, et al. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. Haematologica. 2009; 94:1513-9.
51. Noubouossie DCF, Lê P-Q, Rozen L, Debaugnies F, Ferster A, Demulder A. Evaluation of the procoagulant activity of endogenous phospholipids in the platelet-free plasma of children with sickle cell disease using functional assays. Thromb Res. 2012; 130:259-64.
52. Van Tits LJ, van Heerde WL, Landburg PP, Boderie MJ, Muskiet FaJ, Jacobs N, et al. Plasma annexin A5 and microparticle phosphatidylserine levels are elevated in sickle cell disease and increase further during painful crisis. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 390:161-4.
53. Van Der Meijden PEJ, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, Renné T, Ten Cate H, Spronk HMH. Platelet- and erythrocyte-derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa:Microparticle-driven thrombin generation. J Thromb Haemost. 2012; 10:1355-62.
54. Bayazit AK, Kilinç Y. Natural coagulation inhibitors (protein C, protein S, antithrombin) in patients with sickle cell anemia in a steady state. Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc. 2001; 43:592-6.
55. Noubouossie D, Lê PQ, Rozen L, Willems D, Ngalula Mujinga M, Ferster A, et al. Factor VIII level correlates with hemolysis and may contribute to the hypercoagulability of children with sickle cell disease (ISTH Abstract). J Thromb Haemost. 2013; 11(Suppl 2):710.
56. Leslie J, Langler D, Serjeant GR, Serjeant BE, Desai P, Gordon YB. Coagulation changes during the steady state in homozygous sickle-cell disease in Jamaica. Br J Haematol. 1975; 30:159-66.
57. Novelli EM, Kato GJ, Hildesheim ME, Barge S, Meyer MP, Lozier J, et al. Thrombospondin 1 inhibits ADAMTS13 activity in sickle cell disease. Haematologica. 2013; 98:e132-4.
58. Chen J, Hobbs WE, Le J, Lenting PJ, de Groot PG, López JA. The rate of hemolysis in sickle cell disease correlates with the quantity of active von Willebrand factor in the plasma. Blood. 2011; 117:3680-3.
59. Wright JG, Malia R, Cooper P, Thomas P, Preston FE, Serjeant GR. Protein C and protein S in homozygous sickle cell disease: does hepatic dysfunction contribute to low levels? Br J Haematol. 1997; 98:627-31.
60. McDonald JF, Shah AM, Schwalbe RA, Kisiel W, Dahlbäck B, Nelsestuen GL. Comparison of naturally occurring vitamin K-dependent proteins: correlation of amino acid sequences and membrane binding properties suggests a membrane contact site. Biochemistry (Mosc). 1997; 36:5120-7.
61. Webb JH, Blom AM, Dahlbäck B. Vitamin K-Dependent Protein S Localizing Complement Regulator C4b-Binding Protein to the Surface of Apoptotic Cells. J Immunol. 2002; 169:2580-6.
62. Noubouossie DF, Lê PQ, Corazza F, Debaugnies F, Rozen L, Ferster A, et al. Thrombin generation reveals high procoagulant potential in the plasma of sickle cell disease children. Am J Hematol. 2012; 87:145-9.
63. Whelihan MF, Lim MY, Walton BL, Wolberg AS, Cai J, Ataga KI, et al. Hypercoagulability in Sickle Cell Disease: The Importance of the Cellular Component of Blood. Blood. 2014; 124:4060-4060.
64. Porter JB, Young L, Mackie IJ, Marshall L, Machin SJ. Sickle cell disorders and chronic intravascular haemolysis are associated with low plasma heparin cofactor II. Br J Haematol. 1993; 83:459-65.

Kateter Enfeksiyonları

Dr. İlker Devrim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Kateter ilişkili enfeksiyon ve bakteriyemi sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar arasında ciddi ve giderek artan bir sorun oluşturmaktadır. Hastanede edinilen bakteriyemilerin %40 ile %75'inin damar içi kateterlere bağlı geliştiği rapor edilmiştir. Kateter enfeksiyonu oranları ya yüzde ya da 1000 kateter günü başına enfeksiyon olarak ifade edilmektedir ve dünyada hızı 2.1 – 30.2/1000 kateter günü arasında değişmektedir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hızları (Kİ-KDE), hastanenin büyüklüğüne, hastanın yattığı servise ve kateterin tipine göre oldukça değişkenlik göstermektedir.

Araştırmalar sonucunda Kİ-KDE, pediatrik hematoloji-onkoloji kliniklerinde yatan hastalar için sık görülen ve önemli bir sorundur. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları; mortalite ve morbidite oranlarının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, antibiyotik kullanımının ve tıbbi harcamaların artması gibi bir çok olumsuz sonuca neden olmaktadır. Damar için kateteri olan bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteriyemi/fungemi ve eşlik eden klinik enfeksiyon bulgularının saptanması olarak tanımlanan Kİ-KDE, pediatrik malignitesi olan çocuklarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Pediatrik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda bakteriyal kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonları, tüm nozokomiyal enfeksiyonların neredeyse yarısını oluşturmaktadır.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının etkenleri, kateter tipi, kateter takılma yeri, konağın durumu, hastanın bulunduğu birimler gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus, enterokoklar* ve *Candida* türleri en sık karşılaşılan Kİ-KDE etkenleri arasında yer almaktadır. Gram negatif bakterilerden *Enterobacteriaceae* üyeleri (*Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Pantoea agglomerans*), non-fermantatif Gram negatif çomaklar (*P. aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas* türleri, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*) etken olan bakteriler arasındadır. Ülkemizde yayınlanan ve çocuk hematoloji-onkoloji klinikleri ve kemik iliği ünitesindeki port/tünelli kateter ilişkili SVKİ-KDE içeren çalışmalar değerlendirildiğinde en sık görülen etkenler KNS, *S. aureus*, *Escherichia coli, P. aeruginosa ve Candida* türleri olduğu göze çarpmaktadır.

Kateter ile ilişkili bakteriyemi tedavisinde ampirik ya da etkene yönelik antimikrobiyal kullanımı, kateterin çekilmesi ve kateterin kurtarılmasına yönelik tedavi yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu tedavi yaklaşımların hastanın durumu, klinik bulguları, nötropenik olup olmaması, üreyen mikroorganizmanın cinsi ve direnç durumu göz önünde bulundurularak karar verilmesi gerekmektedir. Özellikle koagülaz negatif stafilokokların etken olduğu enfeksiyonlar başta olmak üzere çoğu Kİ-KDE olgularında kateter çekilmeden uygulanan antimikrobiyal tedavi etkili olmaktadır. Kateter ile ilişkili olan tüm komplike enfeksiyonlarda hastanın durumu ve yarar-zarar dengesi göz önünde bulundurularak kateterin erken dönemde çekilmesi düşünülmelidir. Eğer kan kültüründe *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*, çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*, gibi spesifik bir patojen üretilebilir ise tedavi başarı oranlarının daha düşük ya da septik komplikasyonların daha fazla olması nedeni ile kateterin çıkartılması uzmanlar tarafından önerilmektedir.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının önlenmesi

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonların önlenmesine yönelik önlem paketleri ve basamakları ile ilgili düzenli olarak yenilenen kılavuzlar Infection Diseases Society of America (IDSA), İnfüzyon Hemşireleri Derneği (Infusion Nurse Society [INS]), International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention[CDC]) tarafından yayınlanmıştır. Bu kılavuzlarda, basamak sayısı değişmekle beraber önlem paket basamakları; sürekli eğitim, el hijyenine sıkı uyum, girişim sırasında maksimum bariyer önlemlerinin alınması, klorheksidinli cilt antisepsisi (iki ayın altındaki bebeklerde öneri bulunmamaktadır), optimal kateter yeri seçimi, şeffaf örtü kullanılması, kateter gereksiniminin günlük olarak değerlendirilmesi ve gereksiz kateterlerin çıkarılması, kateter yerinin günlük incelenmesi (lokal duyarlılık, kızarıklık açısından), kateterin en az sayıda kullanılması ve manipüle edilmesi, iğnesiz girişim aparalarının kullanılması, kateterlerin yıkanması için tek kullanımlık yıkama sistemlerin kullanılmasını içerir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önleme paketleri tek tek uygulanmaları halinde hastanın iyileşme sürecine ve sonuçlarına olumlu yönde katkı sağladığı bilimsel olarak kanıtlanmış bazı girişim ve müdahalelerin, daha iyi sonuçlar elde etmek için bir paket halinde, eş zamanlı ve eksiksiz uygulanmasıdır. Bu yaklaşımda önemli olan, "ya hep ya hiç" ilkesidir, önlem ve bakım paketindeki basamakların herhangi birinde olan eksiklik, tüm bakım paketinin aksamasına neden olur.

Pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarında Kİ-KDE'ye yönelik önlem paketlerinin etkinliği kanıtlanmıştır. Bununla ilgili olarak, Devrim ve arkadaşlarının yaptığı yaklaşık üç yıllık bir çalışmada, implante edilen santral kateter (port) takılı onkoloji/hematoloji hastalarında, önlem paketi öncesi dönemde santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları hızı 1000 kateter gününde 14.5 iken, split-septum iğnesiz girişim aparatı ve tek kullanımlık kullanıma hazır SF şırınga içeren önlem paketi uygulanarak 2.63'e gerilemiştir. Ayrıca bu çalışma, önlem paketlerinde önerilen parametrelerin birlikte uygulanmasıyla santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon (SKİ-KDE) hızlarını düşürmede daha etkin olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon hızlarının düşmesi ile doğru orantlı olarak implante edilen santral kateterlerin (port) kullanım süresini artırmıştır.

Almanya, Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye'de, pediatrik kemik iliği transplant hastalarında ve pediatrik hematoloji-onkoloji ünitelerinde yapılmış olan çalışmalarda farklı basamaklardan oluşan önlem paketlerinin Kİ-KDE'yi önlemede etkin olduğu gösterilmiştir. Devrim ve arkadaşları, hematoloji-onkoloji ünitesinde split septumlu iğnesiz girişim aparatı kullanımı, tek kullanımlık kullanıma hazır SF şırınga ile kateterlerin düzenli yıkama yapılması, cilt antisepsisinin %70 alkol içeren %2'lik klorheksidin glukonat içeren solüsyonlarla cilt antisepsisi, yarıgeçirgen şeffaf örtü kullanımı, kateter takılmasında tam bariyer önlemlerinin alınması, el hijyeni, personel eğitimini içeren önlem paketi adımlarıyla SKİ-KDE'yi düşürerek, önlem paketlerinin etkinliğini gösteren etkin bir çalışma örneği ile kanıtlamışlardır.

Selim Hematolojik Hastalıkların Tanısında Akan Hücre Ölçer Kullanımı

Dr. İlknur Kozanoğlu

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

Akım sitometri, hücrelerin veya parçacıkların lazer ışınından bir sıvı akışında tek tek geçerken belirli özelliklerini değerlendiren bir araçtır. Hücrelerin fenotipik ve karakteristik özelliklerini kalitatif ve kantitatif olarak incelemek amacıyla ilk olarak 1950'li yıllarda araştırma laboratuvarları için geliştirilmiştir. 1980'lerde yardımcı T hücre düşüklüğünün görüldüğü HIV'in tesbiti ile klinik laboratuvarları için de vazgeçilmez hale gelmiştir.

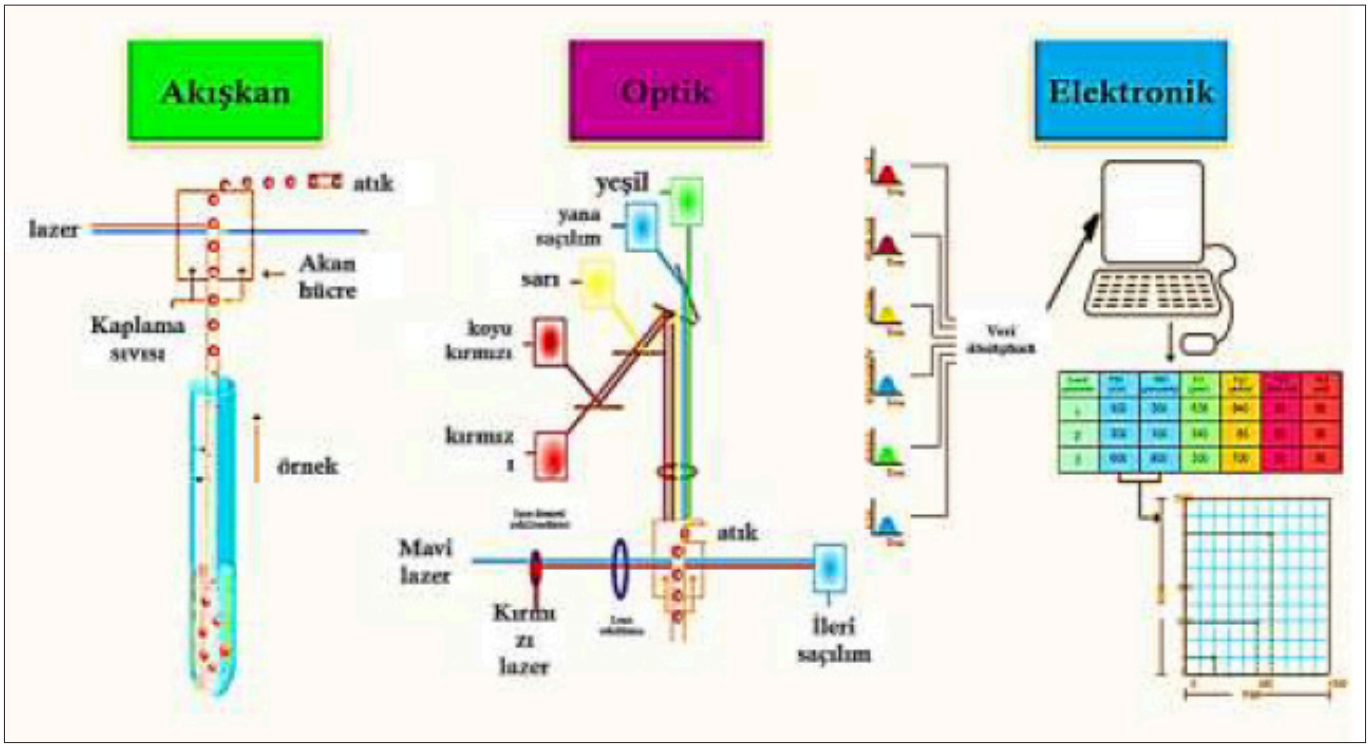
Bu yöntem ile tipik olarak hücreler, floresanla konjuge monoklonal antikorlarla etiketlenir ve lazer ışınından geçerken florokrom aktive olur. Yayılan floresan, flow sitometri cihazındaki çeşitli dedektörler tarafından algılanır ve aynı esnada her hücre için iki ışık saçılım parametresi de ölçülür; ileri ışık saçılımı (FSC) ve yan saçılım (SSC).

Artan kapsamı ve kullanımı ile akım sitometri, tıpta laboratuvar tanısında devrim yaratmıştır. Akım sitometrik teknikleri lösemi ve lenfoma tanısı da dahil olmak üzere hematolojik malignitelerde faydası artık iyi bilinmektedir. Bu yöntem artık giderek çeşitli iyi huylu (malign olmayan) hematolojik bozuklukların tanısında kullanılır. Akım sitometri özellikle pediatrik hastalara özel atıfta bulunularak, kalıtsal trombosit bozukluklarının, konjental immun yetmezliklerin tanısında ve karakterizasyonunda iyi kurulmuş bir role sahiptir. Ayrıca hemolitik anemilerin ve diğer eritrosit bozukluklarının tanısında yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu yazıda akım sitometrinin özellikler malign olmayan hastalıklarda kullanılması üzerinde durulmuştur.

Genel prensipler

Akım sitometri floresan yoğunluğuna bağlı olarak süspansiyon halindeki hücrelerin büyüklüğüne ve granülaritesine göre tek hücre seviyesinde kantitatif ölçüm yapan bir sistemdir (Şekil 1). Süspansiyon halindeki hücreler hava basıncı ile sıvı içinden geçirilir. Sıvının çok hızlı akışı yüksek bir hidrostatik basınç oluşturur ve bu basınçla hücreler cam veya quartzdan yapılmış (flow cell) akış kabinine gelirler. Bu kabinin geometrik şekli ve sıvının laminer akışı hücrelerin tek bir sıra halinde lazer kaynağı önünden geçişini sağlar. Hücrelerin analizi için sistemde forward scatter (FS), side scatter (SS) ve floresan (FL-1, FL-2, FL-3 vb.) dedektörler bulunur. Temel olarak bir flow sitometri cihazından ileri saçılma grafiği (Forward scatter) ile yaklaşık büyüklüğü, yana saçılma grafiği (Side scatter) ile yaklaşık granülitesi, floresan grafiği (belli dalga boyuna has parıldama eldesi) ile yaklaşık floresan miktarı hakkında bilgiler ediniriz.

Akım sitometri cihazı ve tekniği son derece hızlıdır, çok kısa bir sürede binlerce hücreyi analiz ederek, detaylı sonuç raporları elde edilir. Heterojen bir örnek popülasyonunda, hücrelerin ve bileşenlerinin çok parametreli kantitatif özellikleri çok kısa bir sürede analiz edilebilir. Akım sitometri'nin en güçlü ve kendisine özgü avantajı hücreleri fiziksel olarak birbirlerinden ayırt edebilmesidir (Tablo 1). Böylece daha ileri analizler yapabilmek için, spesifik hücrelerin saf örneklerini elde etmek mümkün olur [8].



Şekil 1. Temel çalışma prensibi ve akım sitometrinin anatomisi Kanev G'den alıntılanmıştır*

	Antijen	*Alternatif*
Kırmızı kan hücresi	CD235a	Glycophorin A
Lökositler	CD45	LCA,T200,B220
• Monosit	CD14	LPS-R
• Granülosit	CD66b	CD67,cgm6, NCA-95
• T_H Lenfosit	CD4	T4,L3T4(mause),W3/25
• T_S Lenfosit	CD8	T8, Leu-2, Lyt2,3
• B Lenfosit	CD19, CD20	B1, Bp35
Trombositler	CD41	GPIIb, allβ integrin
	CD41a	GPIIbIIIa, AIIββ$_3$ integrin
	CD42a	GPIX
	CD42b	GPIbα
	CD61	GPIIIa, β$_3$ integrin

Çalışılacak örnekler süspansiyon halinde, canlı veya sabit olmalıdır. Periferal kan, kemik iliği, vücut sıvıları (BOS, periton sıvısı vb), lenf nodu, taze doku (dalak vb), dondurulup çözdürülmüş hücreler, parafin bloktaki dokular ve hücre kültürü örnekleri çalışılabilir. Periferal kan ve kemik iliği örnekleri EDTA'lı tüp içerisine alınmalı ve 24 saat içinde, beyin omurilik sıvısı/periton sıvısı vb 2-6 saat içinde çalışılmalıdır. Solid doku örnekleri dondurulmadan ve fikse edilmeden en geç bir saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Bütün örnekler oda ısısında saklanmalıdır.

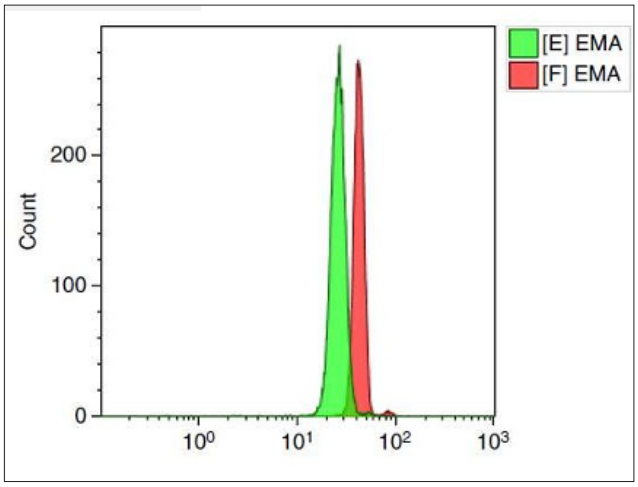
Özellikle kan ve kemik iliği örneklerinde CD45/SS ile tüm hematopoietik ve kan hücreleri analiz edilebilir. Hücrelerin genel özelliklerini tanımlayabilmek ve ileri analizler yapabilmek için hücre yüzey antijenlerini iyi tanımlamak önemlidir.

Kırmızı Kan hücreleri ile ilgili çalışmalar

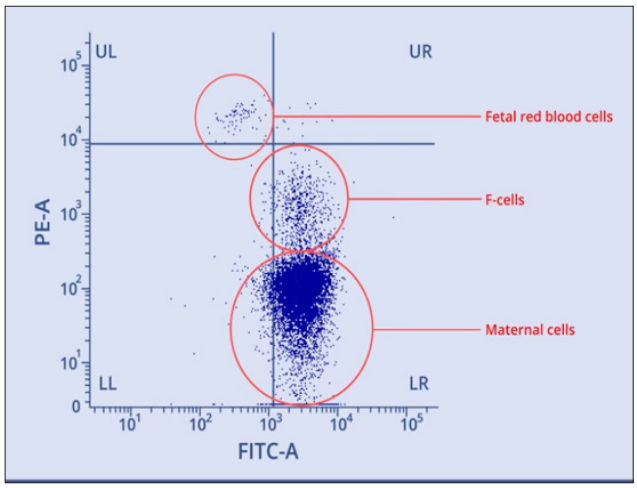
Ozmotik frajilite (OF) ile Kalıtsal sferositoz (HS) başta olmak üzere eritrosit membran bozukluklarının teşhisi için ilk basamakta kullanılan klinik laboratuvar testleri, otohemoliz tayini için spesifik değildir. Akım sitometriye dayalı iki test, Eosin 5 maleimid boya bağlama testi (EMA) ve osmotik frajilitenin gösterilmesidir.

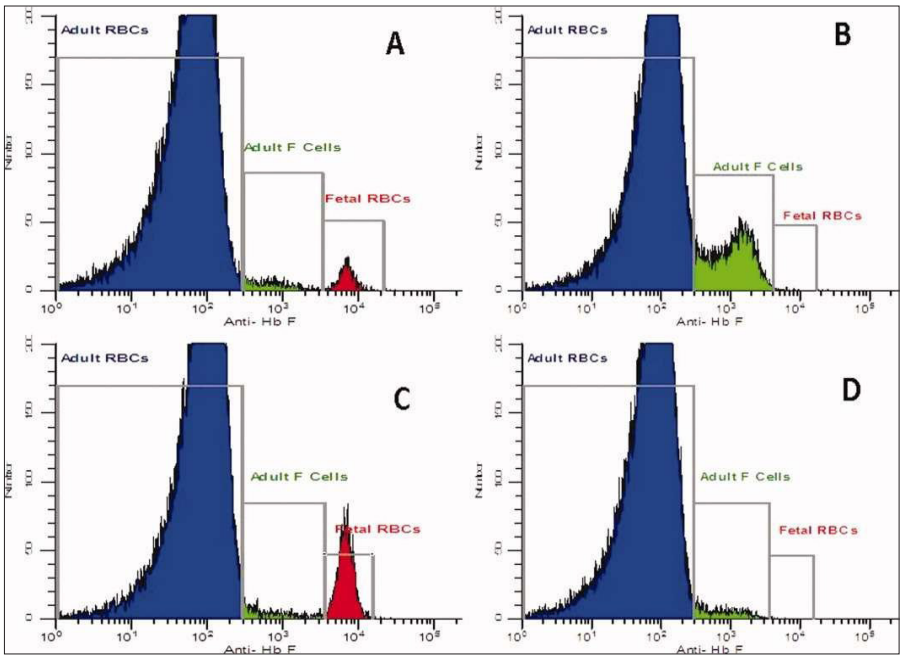
EMA Bağlanma Testi: Bu test, bant 3 proteinin hücre dışındaki parçası olan Lys-430 ile kovalent olarak reaksiyona giren eozin-5-maleimid ile işaretlenmiş RBC'nin floresan yoğunluğunu ölçer. Kalıtsal hastalardan alınan kırmızı hücreler sferositoz (HS), konjenital diseritropoietik anemi tip II, Güneydoğu Asya ovalositozu ve kriyohidrositoz, normal kontrollere göre daha az ortalama kanal floresan okumaları gösterir. Akım sitometri ile EMA testi %92,7 duyarlılığı ve %99,1 özgüllüğü ile hızlı (2 saat), güvenilir bir test olarak bulunmuştur. Referans laboratuvarında, 114 anemik hastadan oluşan bir seride %96,4 duyarlılık ve %94,2 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Osmotik frajilite: İlke, geleneksel OFT ile aynıdır. HS'den şüphelenilen bir hastadan alınan kan örneği, deiyonize sudaki sıralı RBC sayımını belirlemek için gerçek zamanlı olarak okutulur. Bir zaman/FSC (İleri Işık Saçılımı) grafiği yapılır ve residual RBC yüzdesi hesaplanır. Kırmızı hücre frajilitesini nesnel ve nicel bir değerlendirmesini sağlasa da test performansı, daha fazla sayıda ve çeşitli durumlarda daha fazla doğrulama gerektirir.



EMA boyası bağlanma testi: Kontrol eritrositlerle (kırmızı) kıyaslandığında daha az floresan ışıma göstermiş olan sferositler (yeşil)





A ve C'de feto-maternal kanama mevcutken B ve D grafiklerinde feto-maternal kanamanın olmadığı tahmin edilebilir.

Enzim eksiklikleri

G6PD eksikliğini tespit etmek için bir sitoflorometrik yöntem yakın zamanda tarif edilmiştir. Geleneksel olarak kullanılan methemoglobin reduction testinin (MRT) bir uzantısıdır. Ancak rutin laboratuvar testi olabilmesi için daha fazla doğrulama çalışmasına ihtiyacı vardır.

F hücre tayini

Akım sitometrik teknikler, hidroksiüre kullanan orak hücreli anemi hastalarında ve fetal hemoglobin (HPFH) tayini ve feto maternal hemorajilerin tespitinde yararlıdır. F hücrelerinin tahmini için anti γ hemoglobin antikoru kullanılır. Fetal hücreler ve maternal HbF+ hücreleri arasında ayrım yapar. Anne kanında %0.014 kadar düşük fetal hücre tespitini sağlayabilir. Yöntem fetal hemoglobin ve karbonik anhidraza karşı antikor kombinasyonuna dayanmaktadır.

Test 90 dakika içinde sonuçlanır.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

Klasik olarak kronik intravasküler hemoliz bulguları, kemik iliği yetersizliği ve trombozla kendini gösteren paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH), hemopoietik kök hücrenin klonal bir hastalığıdır. Hastalık hemopoietik kök hücrenin edinsel, somatik bir mutasyonu sonucu oluşur ve hemopoietik sistemin 3 hücre dizisini de etkiler. GPİ çıpası yardımıyla hücre zarına bağlanan bazı proteinler PNH'lı mutant hematopoietik kök hücrelerin ürünü olan olgun hücrelerde eksik bulunur. Bu GPI çapa proteinleri, çeşitli kan hücrelerinin, yani RBC'ler, WBC'ler ve monositlerin yüzeyinde bulunur. Teşhis için farklı hücre tipleri üzerindeki çoklu antijenlerin akış sitometrik testleri kullanılır. Son yönergeler, aşağıdakiler için test yapılmasını zorunlu kılar:

Akım sitometrik inceleme özellikle çevresel kan örneği ile yapılmalıdır. Genç hematopoietik hücrelerde GPİ çıpa proteinlerinin ekspresyonları düşük olduğundan kemik iliği örneklerinde inceleme önerilmez. Akım sitometrik incelemede en sık kullanılan monoklonal antikorlar anti-CD59 ve anti-CD55'tir. Test monoklonal antikorları ya da FLAER'i (floresan aerolizin) kullanarak PNH kan hücrelerini tespit eder.

Nadir olan konjenital eksiklikleri dışlayabilmek için genellikle en az iki antikorun birlikte kullanılması önerilir. Çeşitli çalışmalarda iki farklı hücre dizisinde bu incelemenin yapılması önerilmekle birlikte en önemli hücre dizisi nötrofillerdir. Nötrofiller, monositler ya da eritrositler birlikte değerlendirilebilir. PNH'da CD55 ve CD59 ekspresyon düzeyi için belirli bir eşik değer tanımlanmamıştır. Ancak nötrofillerde %10 un altında bir PNH klonu varlığında belirgin hemoliz gözlenmediği bilinmektedir. Yine de klon büyüklüğü ≥%1 olan hastaların PNH semptomları açısından takip edilmesi gerekmektedir.

Beyaz kan hücreleri ile ilgili çalışmalar

Primer immun yetmezlik

Primer immün yetmezlik bozuklukları (PID'ler), bağışıklık sisteminin farklı bileşenlerini etkileyen heterojen bir kalıtsal bozukluk grubudur. Etkilenen bireylerde- artan enfeksiyon sıklığı ve şiddeti, otoimmünite ve anormal inflamasyon ve malignite riski artmıştır. Akım sitometri kullanılarak tespit edilebilen 4 grup primer immun yetmezlik hastalığı aşağıda sunulmuştur.

1- Lenfosit popülasyonunda azalma ile karekterize olan PID

A. Kombine T ve B hücre yetmezliği

- Severe combined immun yetmezlik (T, B ve NK yok)
- Adenosine deaminase eksikliği
- Reticular dysgenesis (other hematologic abnormalities; T ve B eksikliği var, NK normal)
- RAG1 or RAG2 eksiklikleri
- Artemis eksikliği
- Ligase 4 eksikliği
- Cernunnos eksikliği (T ve NK yok, B normal)
- Common gama-chain eksikliği (X-linked)
- JAK3 eksikliği
- CD45 eksikliği (T yok, B ve NK normal)
- Interleukin 7 receptor alfa-chain eksikliği
- CD3 zeta-chain/CD3 epsilon chain eksikliği

B. Thymic defektler

Di-George syndrome: T hücrelerinde azalma veya tamamında kayıp

C. Antikor eksikliği

Autosomal recessive congenital agammaglobulinemia: B hücrelerinde kayıp

B-cell linker protein eksikliği

2- Akım sitometri ile tespit edilebilen ve belirli bir hücre yüzeyi proteininin ekspresyonunda kusurlu bozukluklar

A. Combined T- and B-cell immunodeficiencies

X-linked hyper-IgM: CD40 ligand deficiency (CD154): activated CD4 T cells

B. Congenital defects of phagocytes

Leukocyte adhesion defect: CD18 deficiency (also results in failure of surface expression of CD11a, b, c) on neutrophils and lymphocytes

C. Other defects

Interferon-gama receptor 1 eksikliği: monocytes

3- Akım sitometri kullanılarak saptanabilen belirli bir hücre içi proteinin ifadesinde kusurlu bozukluklar

A. Antibody eksikliği

XLA: Bruton tyrosine kinase deficiency

B. Other well-defined immunodeficiency syndromes

Wiskott-Aldrich syndrome ve X-linked thrombocytopenia: Wiskott-Aldrich syndrome protein eksikliği

4- Akım sitometri kullanılarak tespit edilebilen fonksiyonel anormalliği olan bozukluklar

A. Konjental fagositoz bozuklukları

CGD: Dihydrorhodamine 123 assay for oxidative burst

B. Specific defects in cell activation

Interferon-gama receptor 1 deficiency: STAT1 phosphorylation assay

C. Ex vivo lenfosit fonksiyonunun genel değerlendirmesi

Lenfosit stimülasyonundan sonra hücre bölünmesini analiz etmek için karboksifloresein diasetat süksinimidil ester

Lenfosit stimülasyonunu takiben aktivasyon antijen ekspresyonunun belirlenmesi

D. Diğer

Çeşitli uyaranların neden olduğu apoptozun değerlendirilmesi

Kısaltmalar: CGD, chronic granulomatous disease; RAG, recombination-activating gene; XLA, X-linked agammaglobulinemia

Kök hücre sayımı

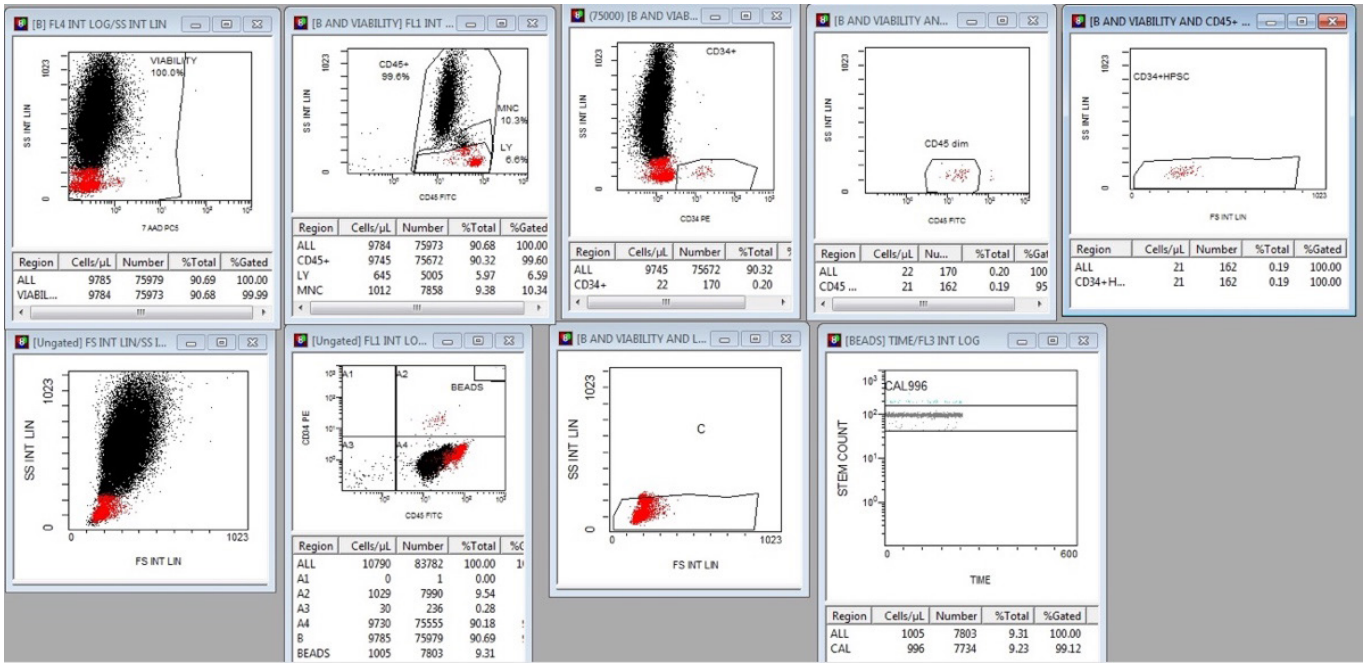
Kök hücre nakli çok sayıda hematolojik hastalığın tedavisinde yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Alıcıya nakledilen kök hücre sayısı hem engraftmanın hızını etkiler hem de hastanın hayatta kalma süresine katkı sağlar. Bu nedenle toplanan ürünün (hasadın) ne kadar kök hücre içerdiğinin bilinmesi gerekir. Ayrıca hasta ve donörlerden doğru zamanda periferik kan kök hücre toplanması için CD 34 sayımının yapılması elzemdir. Bu nedenle, canlı CD34 hücrelerinin doğru sayımı, nakil doktoruna çok önemli klinik bilgiler sağlayabilir.

ISHAGE protokolü, müsin benzeri CD34 molekülünün yapısal özelliklerini hesaba katan ilk standartlaştırılmış akım sitometri yöntemidir. Günümüzde artık 7-AAD canlılık boyası ve floresan sayma boncuklarının eklenmesi ile, ISHAGE protokolünü yalnızca bir akım sitometri kullanarak bir numunenin mutlak canlı CD34 hücre içeriğini belirleyebilen tek platformlu bir teste dönüştürdü. Bir dizi çalışma, single platform kullanarak yapılan ISHAGE protokollerinin, canlı CD34 hücrelerini numaralandırmak için şu anda mevcut olan en güvenilir yöntem olduğunu doğrulamıştır. Daha sonra, bu metodoloji çeşitli ulusal ve uluslararası kılavuzlara ve bir dizi laboratuvar teknik el kitabına dahil edilmiştir.

Trombositler ile ilgili çalışmalar

Klinikte günlük rutinde patolojik kanama eğilimlerini tespit etmek oldukça zordur. Akım sitometrik teknikler özellikle doğuştan trombosit fonksiyonları hakkında oldukça fazla fikir sahibi olmamıza yardımcı olur. Yandaki tabloda konjental trombosit bozuklukları ile ilgili hastalıklar özetlenmiştir.

Normal Trombositler: Resim 1'de normal bir kan örneği – trombositler ileri ve yan ışık dağılımı temelinde seçilmiştir ve yeşil renkle daire içine alınmıştır. Görüntü 2'de trombositler CD41 (GPIIb) ve CD61 (GPIIIa) ile boyanmıştır ve bu glikoproteinlerin her ikisini de ifade etmektedir. Şekil 3'te benzer şekilde trombositler CD42b (GPIb) ve CD61 (GPIIIa) ile boyanmıştır ve bu glikoproteinlerin her ikisini de ifade etmektedir.

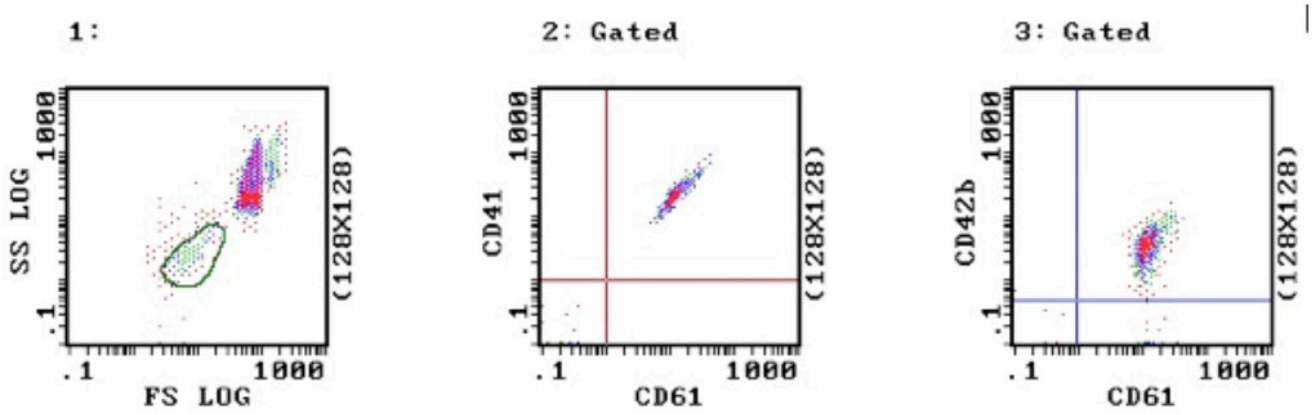


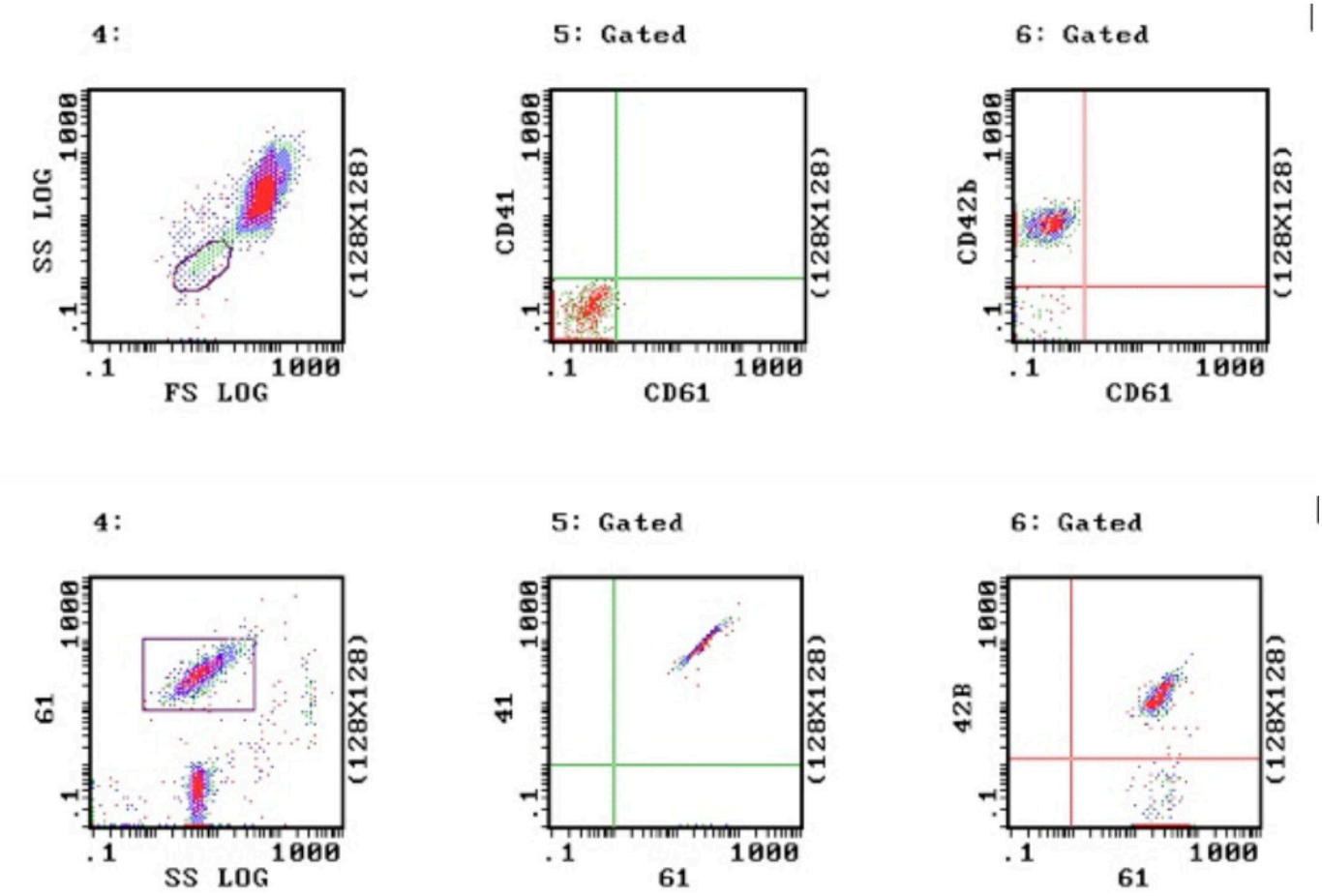
Disorder	Type	Abnormality
Disorders of aggregation (defects in platelet-platelet interaction)	Glanzmann thrombasthenia	deficiency or defect in GP IIb-IIIa
Disorders of adhesion (defects in platelet-vessel wall interaction)	Bernard-Soulier syndrome platelet-type von Willebrand disease	deficiency or defect in GP Ib-IX-V
Disorders of platelet secretion (primary secretion defects) and signal transduction	defects in platelet-agonist interactions abnormalities in arachidonic acid path-ways or thromboxane A_2 synthesis defects in G-protein activation defects in phosphatidylinositol meta-bolism defects in protein phosphorylation defects in calcium mobilization	deficiencies of receptors for ADP, collagen, epinephrine or thromboxane A_2 impaired liberation of arachidonic acid, cyclooxygenase deficiency or thromboxane synthase deficiency Gαq deficiency phospholipase C-β2 deficiency PKC deficiency (Pleckstrin)
Disorders of platelet secretion and abnormalities of granules	storage pool diseases (δ, α, αδ)	δ-granules, α-granules or both
Disorders of procoagulant function	Scott syndrome	membrane phospholipid defects
Defects in structural or cytoskeletal components	MYH9-related disorders Wiskott-Aldrich syndrome	

Carl Maximilian Kirchmaier'den alınmıştır (bakınız referans 19)

Glanzmann Trombastenisi: Aşağıdaki resimler Glanzmann Trombastenisi olan bir hastadan alınmıştır. Resim 5 ve 6'da trombositler, CD41 veya CD61 ile hiçbir aktivite göstermez ve bu nedenle Glanzmann's Thrombastenia ile uyumlu GPIIb/IIIa kompleksi eksiktir. Bununla birlikte, görüntü 6'da CD42b ile normal aktiviteyi, yani normal GPIb'yi açıkça göstermektedirler.

Bernard Soulier Sendromu: Aşağıdaki resimler Bernard Soulier Sendromlu bir hastadan alınmıştır. Resim 5'te, normal bir GPIIb-IIIa reseptör kompleksini gösteren CD41 ve CD61 ile normal bağlanma vardır, ancak Resim 6'da iki trombosit havuzu vardır – normal CD61 ve CD42 bağlanmasına sahip bir havuz (analiz edilen tüm trombositlerin %53'ü) ve daha küçük bir havuz normal CD61 bağlanmasını gösteren ancak GPIb reseptörünün yokluğu ile





tutarlı olarak kusurlu CD42 bağlanmasını gösteren %47'lik havuz. Bu trombositler, trombosit transfüzyonunu takiben Bernard Soulier Sendromlu bir hastadandır ve iki havuz hem hastanın trombositlerini hem de normal transfüze edilen trombositleri temsil eder.

Akım sitometri trombositlerle ilgili aşağıdaki diğer durumlarda faydalıdır:

- GpIIb/IIIa antagonist tedavisinin izlenmesi
- Depo havuzu hastalığı tanısı
- Heparine bağlı trombositopeni tanısı
- Scott sendromunun tanısı

Hızla artan uygulamaları ile akış sitometrisi, esas olarak tanı tıbbının tüm alanlarında kullanılmaktadır. Hematolojik bozukluklarda en yaygın olarak kullanıldığı alanlar; akut lösemi ve lenfomaların tanısı, karakterizasyonu, prognozu ve hatta hedef tedavisinin seçilmesi olup, bu alanda en karmaşık süreçlerin yönetiminde klinisyene büyük katkılar sağlar. Akım sitometrik teknikler selim hematoloji alanındada, özellikle RBC'ler ve trombositler ile lökositler dahil olmak üzere tüm kan hücresi tiplerinin malign olmayan bozukluklarında giderek daha fazla yer bulmaktadır.

Kaynaklar

1. Shapiro HM. Practical Flow Cytometry. 4th ed. New York: Wiley Liss; 2003.
2. Michelson AD, Benoit SE, Furman MI, Bernard MR, Nurden P, Nurden AT. The platelet surface expression of glycoprotein V is regulated by two independent mechanisms: Proteolysis and a reversible cytoskeletal-mediated redistribution to the surfaceconnected canalicular system. Blood. 1996;87:1396–408.
3. Goodall AH. Flow-cytometric analysis of plateletmembrane glycoprotein expression and platelet activation. Methods Mol Biol. 2004;272:229–53.
4. Hernandez-Trujillo VP, Fleisher TA. Interpretation of flow cytometry in primary immunodeficiency disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:612–5.
5. King MJ, Behrens J, Rogers C, Flyn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton associated hemolytic anaemia. Br J. Haematol. 2000;111:924–33.
6. Kar R, Mishra P, Pati P. Evaluation of eosin 5 maleimide flow cytometric test in diagnosis of hereditary spherocytosis.Int J Lab Hematol 2010;32:8–16.
7. Won DI. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. Cytometry B Clin Cytom. 2009;76:135–41.
8. Shah SS, Diakiite SAS, Traorek K, Diakite M, Kwiatkowski DP, Rockett KA, et al. A novel cytofluorometric assay for the detection and quantification of glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. Sci Rep. 2012;2:299.

9. Roys JL, Warzynski MJ. Estimation of "F-cell" populations. Cytometry B Clin Cytom. 2005;67:27–30.
10. Italia KY, Colah R, Mohanty D. Evaluation of F cells in sickle cell disorders by flow cytometry-comparison with the Kleihauer-Betke's slide method. Int J Lab Hematol. 2007;29:409–14.
11. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al; Clinical Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78:211–30.
12. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. British Committee for Standards in Hematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. Br J Haematol. 2011;155:30–44.
13. George JN, Caen J-P, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. Blood. 1990;75:1383–95.
14. Strauss SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W, et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome. Ann Intern Med. 1999; 130:591– 661.
15. Bleesing JJ, Brown MR, Strauss SE, Dale JK, Siegel RM, Johnson M, et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2001;98:2466–73.
16. Kogawa K, Lee SM, Villanueva J, Marmer D, Sumegi J. Perforin expression in cytotoxic lymphocytes from patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and their family members. Blood2002;99:61–6
17- Yanıkkaya Demirel G, Deniz G, Ekşioğlu Demiralp E. Lenfosit İmmünfenotiplemesi İçin Klavuz Bilgiler 2010. Türk immünoloji derneği
18- https://practical-haemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_flow_cytometry.html
19- Carl Maximilian Kirchmaier, Daniele Pillitteri. Diagnosis and Management of Inherited Platelet Disorders. Transfus Med Hemother 2010;37:237–246

THD Kariyerimi Nasıl Etkiledi?

Dr. Koray Yalçın
Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul

Konuşmada Türk Hematoloji Derneği'nin hematoloji yandal eğitimi gören uzmanlara sağladığı eğitim olanakları ve mesleki geleceklerini şekillendirmeleri konusunda sağladığı desteklerden bahsedilecektir. Eğitim olanakları kapsamında Türk Hematoloji Okulu ve Kan Bilim Akademisi deneyimi detaylandırılacaktır. Mesleki gelişime destek anlamında HAUD bursundan bahsedilecektir.

Türk Hematoloji Derneği tarafından sağlanan desteklerle ulusal platformda hematoloji bilimine katkı sunmanın ve aynı zamanda uluslararası iletişim ağını güçlendirmenin nasıl mümkün olacağı üzerine tartışma yürütülecektir.

SSS Tutulumu Olan Hastalarda Allo-HKN: Hazırlık Rejimleri, Radyoterapinin Yeri, Komplikasyonlar

Dr. Mutlu Arat
İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

İçerik:

1- Akut lösemi olgularında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, hazırlık rejimi (HR) seçimi

2- SSS tutulumu olan tekrarlayan veya dirençli (r/r) lenfoma (PSSSL ve yaygın tutulum) yaklaşım

3- Radyoterapinin yeri ve uygulanma şekli, kombine tedaviler

4- TBI uygulanan alloHHT olgularında gelişen yan etki ve komplikasyonlar

5- Nereye gidiyoruz?

1- Tanıda akut miyeloblastik lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemide (ALL) SSS tutulma yüzdesi sırası ile %3 ve %7 dir. SSS lösemisi en çok görülen tipi olmakla birlikte, miyeloid sarkom (tüm sarkomlarda %3,5) ve nörolokömiyozis da görülebilir. Tutulum olan olgularda tedavi sırasında eş zamanlı intratekal kemoterapi alır ve BOS'dan blastik arınma olması beklenir. Parankimal tutulum ve buna bağlı bası semptomları, spinal aks tutulumu ve buna bağlı parezi veya paralizi gelişmesinde eş zamanlı IFRT de devreye alınabilir. Bu olgularda sistemik kemoterapi sonrası acilen alloHHT köprülenme gereklidir. Hem ALL hem de AML de baştan SSS tutulum izlenirse olgular mutlaka yüksek klinik ve biyolojik risk nedeniyle alloHHT programına alınmaktadır. Bu olgularda tüm beden ışınlanması (TBI) standart bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Blastların radyosensitif olması (özelilkle ALL) ve ekstramedüller tutulum olabilecek diğer bölgelere (testis ve overler, cilt,) ulaşım açısından TBI temel yaklaşım seçeneği ve ana gövdeyi oluşturmaktadır. Endoksan veya günümüzde daha sıklıkla fludarabin ile kombine edilmektedir. AlloHHT sonrası rutin SSS profilaksisi önerilmemektedir. Bazı merkezler yüksek riskli olgularda veya daha önce SSS tutulumu olanlarda 900-1000 cGy beş günlük pretransplant kraniyal ışınlama uygulamakta ve SSS nüksünü azalttığını belirtmektedir. SSS tutulumu gösteren 66 hastalık tek merkez serisinde sistemik löseminin kontrolü ve SSS tutulumun alloHHT öncesi kontrolü remisyon başarısı ve sağkalımın devamı için gerekli değişkenlerdir. TBI'ya VP-16 eklenmesi ile rejimin güçlendirilmesi ve ALL daha iyi kontrolü hedeflenmişse de , bu konuda ileriye dönük kontrollü sonuç bulunmamaktadır. TBI kullanılmadan SSS penetrasyonu için Flu-karmustin-tiyotepa hazırlık rejimi etkin olmasına rağmen nörotoksisite yüksektir.

2- SSS tutulumu ile giden PSSSL de birinci sıra konsolidatif yaklaşım OPKHT ve YDKT olup TR1'de alloHHT önerilmemektedir. Otolog sonrası r/r PSSSL, otolog sonrası SSS tutulumu gelişen tedaviye dirençli veya r/r tanıda SSS tutulumu da olan agressif lenfomalarda alloHHT bir tedavi seçeneğidir. Dirençli hastalık, yakın zamanda yapılmış otolog nakil allojenik süreci olumsuz etkiler. Hasta yaşı artması, transplant sırasında hastalık kontrolü ve hastanın nörolojik durumu da diğer önemli prognostik unsurlardır. Bu olgularda TBI seçeneği daha önce uygulanmamış olmak kaydı ile seçenek olabilir, kullanılan ajanların SSS'e geçişi, daha önce alınan kemoterapilerin olası varolan nörotoksik yan etkilerinin seçilecek rejimle geçişimi ve toleransı hayati önemli olup. Erişkin hastalarda da kalıcı nörotoksisite gelişme riski bu grupta artmaktadır. r/r PSSL

aloHHT deneysel bir yaklaşım olup, olgu raporları ve kısa serilerin ötesinde bir veri olmayıp, toksik bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Sekonder SSS tutulumu olan 20 NHL olgusunda Flu-Cy-TBI2Gy ile başarılı sonuçlar paylaşan ve sadece 2 olguda SSS relapsı izlenen tek merkez verisi mevcuttur. r/r NHL'de alloHHT de kullanılan Flu-TBI rejiminde 2Gy den 4Gy'e artış, transplant başarısını düşürmüş ve hastalık kontrolüne etkisi olmamıştır. Haploidentik vericilerin kullanımı ile TBI kullanımında yeniden bir artış izlenmektedir, hem indirgenmiş yoğunluk (2-6 Gy) hem de ablatif (6-12 Gy) dozlarda kullanılmaktadır. Bir dönem radyoimmunoterapi ile YDKT ve otolog HKHT çalışmaları yapılmış fakat toksisite nedeni ile devam ettirilememiştir.

3- TBI allojeneik nakil tarihi ile başat bir geçmişe sahiptir, ve ilgili hayvan modelleri de dahil olmak üzere immuno ablasyon ve supresyonda birincil yaklaşım olmuştur. Diğer yandan doz açısından kişiler arası fark izlenmemesi, kemoterapinin etkisinin az olduğu testis-kan ve kan-beyin bariyerinden etkilenmemesi, kemoterapi direncinden etkilenmemesi önemli seçim unsurlarıdır. Zaman içinde kullanılan radyasyon dozu, zamanlaması, enerji kaynağı ve cihazları geliştirilmiştir. Kobalt kaynaklı cihazlar ile anfraksiyone yüksek doz uygulamalar ile başlayan uygulamalar günümüzde Lin Ac ile fraksiyone 3 gün, 6 seans 200cGy, toplam 12Gy'den tomoterapi cihazları ile sadece total kemik iliği ışınlaması 25Gy'e kadar yükseltilebilmiştir. TBI ile birlikte sıklıkla hazırlık rejiminde kullanılan ajanlar endoksan, VP-16, melfalan tiyotepa ve sitarabindir. SARASIN çalışmasında geriye dönük olarak günde tek ışınlama ve çift ışınlama karşılaştırılmış, sonuçların benzer olduğu ama mukozit, hemorajik sistit sıklığının arttığı izlenmiştir. Yine total lenfoid ışınlama konusunda deneyimli radyoterapi merkezleri çalışmalarını sürdürmektedir. Total Kemik İliği Işınlaması (TMI), Total kemik iliği ve lenfoid ışınlama (TLMI) gelişme aşamasında olup, refrakter olgularda doz eskalasyonu, ve salt radyoterapi temelli TMLI post infüzyon endoksan çalışmaları ön sonuçları dikkatle takip edilmelidir. TBI ile benzer hastalık kontrolü ve olaysız sağkalım sağlamakta, ekstramedüller relaps sıklığı artmamaktadır. TMI toksisite açısından ciddi avantajlı olmakla birlikte işlemin uygulanma süresi ve hazırlık dönemi halen pratik uygulanabilirlik aşamasında değildir. AI temelli destek modelleri geliştirilmektedir.

Tablo 1. TBI bağlı yan etkiler

Bulantı kusma (%30-50), geçici parotidit (%10-30), ağız ve göz kuruluğu (%15-30), mukozit (%40-100) özellikle Mel ve VP-16 ile aşırı, diğer: yorgunluk, iştah azlığı, eritem, özefajit, ve alopesi.
Akciğerler: Akut interstisiyel pnömonit, radyasyon fibrozisi, AC fonksiyonlarında azalma
Böbrekler: geç Renal toksisite 10-12Gy ile %10
Sinüsoidal obstrüksiyon sendromu: Bu daha sık, TBI ile de %10
Katarakt gelişimi 10 yıl içinde %100'e ulaşabilir, BU ya göre x2,3 daha fazladır.
İkincil malinite gelişimi
Diğer, gelişme geriliği, kognitif bozukluk gelişimi, gonodal yetmezlik ve geç kardiyomiyopati

4- Ekstramedüller erken ve geç toksisiteler burada ön planda olup medüller ve mukozal toksisite gerçekleşen engrafman ile birlikte düzelmektedir. Olguların erken ve geç dönem toksisite takipleri hayati önem taşımaktadır. Koruma yapılmasına rağmen pulmoner toksisite ciddi bir morbidite ve mortalite oluşturmaktadır. Serilerde %0-71 sıklıkla pulmoner toksisite tarif edilmiş olup, erken IPS %1-60 arasında bildirilmiştir. Geç pulmoner toksisite %3-48 bildirilmiş olup, geç IPS %14-16'dır. Kullanılan doz yoğunluğu ile toksisite arasında doğru bir ilişki vardır. Özellikle pediatrik grup çalışmalarında pulmoner toksisite artmaktadır. AC kalkanlarının kullanılması sıklığı 2/3 azaltmıştır. Kemiklerde görülen geç yan etkiler boy kısalığı, osteonekroz, femurda epifizer kayma (SCFE), benin (örn. Osteokondrom) ve malin kemik tümörü gelişimidir. Tablo 1'de erken ve geç yan etkiler verilmiştir.

5- SSS tutulumunda TBI ve kraniyal boost kulanılabilir. Akut lösemilerde CNS lösemisinin pretransplant kontrolü hayati önemlidir. Yeni geliştirilmekte olan tomoterapi ve helikal radyoterapi cihazları ile yapılan TMI ve TMLI verileri yakın takip edilmelidir. Yoğunluk yönetilebilir RT (IMRT) kullanılarak TBI ülkemizde etkin TBI ile çalışan merkezlerde uygulanmaya başlamalıdır. TBI özellikle pediatrik ağırlıklı olma üzere ciddi yan etki profiline sahiptir. Mevcut gelişen yöntemlerde Kİ dışı organların korunması ve doz odaklanması yapılması gelecekte daha güvenli ve az yan etkili bir sürece işaret etmektedir. Yeni ajanların BOS penetransı örn. venetoklaks, pomalidomide, vb. henüz değerlendirme aşamasında olup dikkatle takip edilmelidir.

Kaynaklar

1- Siegal T, ve ark. Blood Reviews 2022; 53: 1-11 (AML nörolojik komplikasyonlar)
2- Wong JY, ve ark. Lancet Oncology 2020; 21: e477-87 (TMI ve TLI AML'de kullanım)
3- Stein AS, ve ark. Transp Cellular Ther 2022; 28: 368e1-7 (AML de TMLI ve YD CY)
4- Belkacemi Y, ve ark. Int J Rad Onc 2018; 3: 515-526 (SARASIN çalışması)
5- Abugideiri M ve ark. Int J Rad Oncol Biol Phys 2016; 94: 349-59 (Pediatri, TBI, AC toksisite)
6- Kim, JH ve ark. Int J Rad Oncol Biol Phys 2014; 89: 75-81 (TMLI sonrası ekstramedüller relaps)
7- Paix A ve ark. Crit Rev Hem Onc 2018; 123: 138-148 (AlloHHT TBI kullanımı)
8- Lawitschka A ve Peters C. Curr Onc Repts 2018; 20:74 (Çocuklarda post ablatif allo geç yan etkiler)
9- Sauter CS ve ark. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: e86-88 (ASBMT önerisi)
10- Gao RW, ve ark. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24: 501-506 (SSS ön ışınlama)
11- Bharucha J, ve ark. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2021; 14: 240-45 (SSS lösemisi tek merkez deneyimi)
12- Famoso JM, ve ark. Prac Rad Oncol 2019; X: e1-7 (SSS ön ışınlama)
13- Jackson TJ ve ark. Ped Blood Cancer 2017; e26905 (geç kas-iskelet komplikasyonları)
14- Vogel J, ve ark. Front Oncol 2021; 11: 708906 (TBI ve pulmoner toksisite)
15- Khimani F ve ark. Transplant Cell Ther 2021; 27: 620e1-9 (ALL TBI vs non-TBI meta analiz)
16- Hamadani M, ve ark. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: 1099-1105 (Flu-TBI alloHHT r/r NHL doz artırım)
17- Wong JYC, Int J Rad Onc 2018; 101: 521-29 (ILROG kılavuzu)
18- Wong YCJ ve Schultheiss T. Thomas HCT 5th Ed. 2016, S. 244-57 (temel prensipler)
19- Christopoulos P ve ark. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18; 1430-37
20- Sterling JH, ve ark. Transplant Cell Ther 2021;10: 863e1-5 (sekonder SSS NHL de alloHHT)
21- Atilla E ve ark. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2019; 12: 220-25 (r/r PSSL'da alloHHT)
22- Gaut D ve Schiller DJ. Int J Hemaetol 2019; 109: 260-77 (PSSL'da oto ve alloHHT)

Kronik Miyelomonositik Lösemi ve Sistemik İnflamatuvar ve Otoimmün Hastalık Birlikteliği: Nasıl Tanıyalım? Nasıl Tedavi Edelim?

Dr. Nergiz Erkut
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

Kronik miyelomonositik lösemi (KMML) miyeloid seride displazi ve periferik kanda monositoz ile karakterize klonal hematolojik neoplazidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre miyelodisplastik/miyeloproliferatif (MDS/MPN) sendrom grubunda yer almaktadır. KMML'de kemik iliğinde normal hematopoezin bozulmasına bağlı olarak sitopeni ve bununla ilişkili semptomlar gelişmektedir. Ayrıca splenomegali ve diğer organlarda lösemik infiltrasyonu içeren ektramedüller tutulumda izlenmektedir.

KMML'nin sistemik inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarla (SİOB) da ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda KMML'li hastalarda inflamatuvar ve otoimmün bozuklukların %15-28 oranında olduğu gözlenmiştir. Bu durum herhangi bir organa etkilemekte ve sklerit, üveit, Hashimoto tiroiditi, perikardit, plevrit, vaskülit, ülseratif kolit, psöriyazis, Sweet's sendromu, romatoid artrit, idiyopatik trombositopeni, saf eritrosit aplazi ve kronik inflamatuvar demiyelizan nöropati gibi hastalıklar gelişebilmektedir.

KMML ve SİOB beraberliği üç hipotezden biri ile ilişkilendirilmektedir. Bu hipotezler; 1. otoimmün hastalıklar ve tedavisi sonucunda lökomogenez gelişmesi, 2. miyeloid neoplazinin organ infiltrasyonu veya cross-reaktif immün yanıt sonucunda otoimmüniteyi tetiklemesi 3. genetik yatkınlık veya bozulmuş immün fonksiyonun hem otoimmünite hem de lökomogenezi uyarmasıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda SİOB'nin KMML öncesinde olduğunu göstermiştir. Otoimmün hastalıklarda gelişen inflamasyonun miyeloid neoplazi gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu reaktif oksijen radikalleri, sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri oluşmaktadır. Bu faktörlere sürekli maruziyet pro-survival ve anti-apopitotik yolakların aktivasyonunu yol açarak mutajenik etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca otoimmün hastalıklarda kullanılan immünosüpresif tedavi immün yanıtta bozulma ve DNA hasarı yaparak neoplazi gelişmesine sebep olabilmektedir. Diğer taraftan KMML'li hastalarda anti-tümör immün yanıt ve anormal monosit fonksiyonu ve sinyali nedeniyle otoimmün hastalıkların geliştiğine inanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda KMML ve SİOB beraberliğinde prognoz ile ilişkili farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda prognoz olumsuz yönde etkilenirken, diğerlerinde herhangi bir ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Tedavi kararı KMML ve SİOB'lerin klinik durumuna göre karar verilmelidir. KMML'li bir hastada hafif SİOB mevcutsa başlangıç olarak immünosüpresif tedavi kullanılabilir. Fakat ciddi ve hayatı tehtid eden SİOB varsa KMML tedavisi yapılması gerekmektedir. KMML ve sistemik SİOB beraberliği olan hastalarda sıklıkla steroid yanıtı izlenmektedir. Fakat bu yanıt kısa sürelidir ve fırsatçı infeksiyon gelişme riski mevcuttur. Böyle hastalarda tedavi seçeneği olarak hidroksiklorakin, metotreksat, siklofosfamid, salazoprin ve mikofenolat mofetili içeren immünosüpresif tedaviler tercih edilebilmektedir. Fakat bu ilaçların sitopeni ve infeksiyon gibi yan etkileri mevcuttur. KMML ve SİOB beraberliği olan hastalarda ayrıca anakinra, etanersept ve infliksimabı içeren biyolojik ilaçlar kullanılmıştır, fakat sonuçlar çok umut vaat edici olmadığı izlenmiştir. Hipometile edici ajanlar (HMA) kullanılabilecek diğer bir tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalarda KMML ve SİOB olan hastalarda HMA'ların %80-86 oranında yanıt verdiği gözlenmiştir. HMA, steroid veya immünsüpresif tedaviye dirençli, bağımlı veya bu ilaçları kullanamayan hastalarda tercih edilmektedir. Tedavilere dirençli ve uygun hastalarda yüksek doz siklofosfamid rejimi ile allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) bir seçenek olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic ans lymphoid tissues 4 th vol Lyon, France. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008.
2. Peker D, Padron E, Bennett JM, et al. A close assotiation of autoimmune-mediated processes and autoimmune disorders with chronic myelomonocytic leukemia: observation from a single institution. Acta Haematol 2015;133:249-256.
3. Zahid MF, Barraco D, Lasho TL, et al. Spectrum of autoimmune disease and systemic inflammatory syndrome in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2017;58:1488-1493.
4. Grignano E, Mekinian A, Braun T, et al. Autoimmune and inflammatory diseases associated with chronic myelomonocytic leukemia: a series of 26 cases and literature review. Leuk Res 2016;47:136-141.
5. Ambinder AJ, Miller J, DeZern AE. Autoimmune disease in CMML-the chicken or the egg? Best Pract Res Clin Haematol 2020;33:101136.
6. Montoro J, Gallur L, Merchan B, et al. Autoimmune disorders asre common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. Ann Hematol 2018;97:1349-1356.
7. Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatology 2016; 55:291-300.
8. de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. Arthritis Care Res 2011;63:1188-1194.
9. Merlevede J, Droin N, Qin T, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukemia responding to hypomethylating agents. Nat Commun 2016;24:7.

Down Sendromu ve Lösemi

Dr. Neslihan Karakurt
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma, İstanbul

Down Sendromu (DS), canlı doğumlarda en sık görülen konjenital anomalidir (1). İnsidansı yaklaşık olarak 1:700- 800 canlı doğumdur (2-3). Down Sendromu klinik olarak John Langdon Down tarafından tanımlanmıştır; ancak buna sebep olan trizomi 21'in genetik olarak tanımlanması 1959'da Lejeune, Gautier, ve Turpin tarafından yapılmıştır (3).

Down Sendromu'nda tipik yüz görünümü ve mental retardasyon yanı sıra konjenital kalp defekti (%50), görme (%75) ve işitme (%50) bozukluğu, tiroit hastalığı (%4-18), intestinal blokaj (%12), epilepsi (%1-13), Alzheimer hastalığı ve akut lösemi sıklığı artmıştır (3).

Down Sendromu'nda akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) riski artmıştır. Avrupa'da incelenen geniş serilerde DS'de beş yaş altında AML riski 150 kat artmış bulunmuştur (4-7). 2021'de Kuzey Amerika'da yapılan 3.9 milyon DS'li hastayı kapsayan çalışmada ise AML (ML-DS) riskinin 400 kat arttığı gösterilmiştir (8). Geçici lösemi *(transient abnormal miyelopoiesis*=TAM) DS'li bebeklerde %10 sıklıkla görülür; bir kısmı ML-DS'ye progresyon gösterir.

Down Sendromu ilişkili transient lösemi (TAM)

GATA1 mutasyonu DS ilişkili transient lösemi(TAM) ve ML-DS ile ilişkilidir ve DS'de %30 sıklıkta saptanır (9). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), TAM'ı 'DS'li yenidoğanda periferik kanda artmış miyeloid blast sayısı' olarak tanımlamıştır. Tanı kriterleri arasında hepatosplenomegali, perikardiyal/ plevral efüzyon, kanama/ peteşi yer almaktadır (3). Ancak *GATA1* mutasyonu ve periferik blast yüzdesinin tanı kriterlerine dahil olmaması tanısal zorluklara yol açmaktadır. Bu durumu iyileştirmek için TAM tanımında güncellemeler önerilmiştir. Örneğin Hollanda Pediatrik İzlem Ünitesi (*Dutch Pediatric Surveillance Unit=DPSU)* (10) TAM tanımı için 'DS'li yenidoğanda periferik kanda %5'ten fazla artmış miyeloid blast sayısı ve/ veya *GATA1* mutasyonu' önerirken, İngiliz Hematoloji Derneği (11) ise %10'dan fazla artmış miyeloid blast sayısı ve/ veya *GATA1* mutasyonu' olarak önermiştir.

TAM intrauterin dönemde başlamaktadır ve fetal dönemde gerçekleşen karaciğer hematopoezinde bozukluk sonucu olduğu düşünülmektedir (3). Doğumdan kısa süre sonra hepatik hematopoezin sonlanmasının TAM'ın spontan rezolüsyonuyla sonuçlandığı düşünülmektedir (3).

GATA1, X kromozomu üzerinde yer alan bir gendir. Eritroid ve megakaryositer gelişiminde önemli rolleri vardır. Mutasyonları TAM ve ML-DS gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca 21. kromozomun uzun kolunda yer alan 'DS kritik bölgesi'nde yerleşik RUNX1, ETS2 ve ERG gibi genlerin artmış ekspresyonlarının da TAM ve lösemiye gidişte rolleri olduğu bilinmektedir (3).

TAM ve ML-DS klinik, hematolojik ve immunfenotipik olarak benzer özellikler taşır (3).

Down Sendromu ilişkili lösemide klinik ve tedavi

Birçok ML-DS hastasında belirgin klinik bulgu yoktur ve başka bir sebeple bakılan tetkiklerinde lökositoz ve periferik blastların saptanmasıyla tanıya yönlenilir (3). Yenidoğanda

ise hepatomegali (%56- 62), splenomegali (%36- 44) saptanabilir. Perikardiyal efüzyon eşlik eden kardiyak defekti olanlarda daha sıktır. Deri infiltrasyonu %5 sıklıkla saptanabilmektedir. TAM çoğunlukla spontan regresyona girer; ancak %19 vakada hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar progresif organomegali, viseral efüzyon, preterm doğum, kanama diyatezi, progresif karaciğer yetmezliği, yüksek blast sayısı (>100x10^9/l), yüksek beyaz küre sayısı ve spontan remisyona girmemesidir (3).

TAM'da kemoterapi verilmesinin AML'ye progresyonu engellemediği gösterilmiştir (3,9). Tedavi kararı hiperviskosite, beyaz küre sayısının 100x10^9/l 'den yüksek olması, solunum yetmezliğine sebep olan organomegali, konjestif kalp yetmezliği, hidrops fetalis, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya dissemine intravasküler koagülopati (DIK) durumuna göre verilmelidir (3, 9). DS miyeloblastları DS olmayanlarla karşılaştırıldığında sitozin arabinoside karşı sensitiftir, TAM'da kemoteröpatik ajan olarak önerilmektedir (3,9).

DS'de AML sıklıkla dört yaş altında gelişirken, ALL daha büyük yaşlarda gelişmektedir (3). Yapılan çalışmalarda ML-DS hastalarının DS olmayanlara göre kemoterapi yan etkilerine daha yatkın olduğunu, özellikle de enfeksiyöz ve kardiyak toksisitenin daha sık görüldüğü gösterilmiştir (9). Birçok çalışmada daha düşük yoğunluklu kemoterapinin ML-DS'de, DS olmayanlara göre daha yüksek yaşam süresi sağladığı gösterilmiştir (9). Nitekim AML-BFM- 2019 protokolünde DS için toplam dört kür ve azaltılmış dozlar içeren tedavi önerilmiştir. Dört yaş üstü ve momozomi 7 kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (9). Minimal kalıntı hastalık için akım sitometri veya *GATA1* mutasyonu takibi, Bir Japon çalışmasında olumlu sonuçlar vermiştir (12). Kök hücre nakli ile ilgili yapılan çalışmalarda ML-DS'de relaps ve transplant ilişkili mortalite DS olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu konuda geniş çaplı uluslararası klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

Birçok çalışmada DS ilişkili ALL'de tedavi sonuçları DS olmayanlara göre daha kötü bulunmuştur. Bunun sebebinin doz azaltımına bağlı yüksek relaps oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. DS'li çocuklar özellikle metotreksata oldukça hassastır (13).

Kaynaklar

1. Weijerman ME, et al. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. J Pediatr. 2008 Jan;152(1):15-9.
2. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Genetic disorders and the fetus, 4th ed, Milunsky A (Ed), The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1998. p.179.
3. Sas V, et al. Transient leukemia of Down syndrome. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019 Jun;56(4):247-259.
4. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet. 2000 Jan 15;355(9199):165-9.
5. Patja K, Pukkala E, Sund R, Iivanainen M, Kaski M. Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. Int J Cancer. 2006 Apr 1;118(7):1769-72
6. Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Bittles AH. The profile and incidence of cancer in Down syndrome. J Intellect Disabil Res. 2007 Mar;51(Pt 3):228-31.
7. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. Arch Dis Child. 2004 Nov;89(11):1014-7
8. Marlow EC, Ducore J, Kwan ML, Cheng SY, Bowles EJA, Greenlee RT, Pole JD, Rahm AK, Stout NK, Weinmann S, Smith-Bindman R, Miglioretti DL. Leukemia Risk in a Cohort of 3.9 Million Children with and without Down Syndrome. J Pediatr. 2021 Jul;234:172-180.
9. Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. Leukemia. 2021 Dec;35(12):3352-3360.

   identification of a population at risk of leukemia. Blood. 2013 Dec 5;122(24):3908-17.
10. Goemans BF, Noort S, Blink M, Wang YD, Peters STCJ, van Wouwe JP, et al. Sensitive GATA1 mutation screening reliably identifies neonates with Down syndrome at risk for myeloid leukemia. Leukemia. 2021 Aug;35(8):2403-2406.
11. Tunstall O, et al; British Society for Haematology. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):200-211. doi: 10.1111/bjh.15390. Epub 2018 Jun 19
12. Taga T, Tanaka S, Hasegawa D, Terui K, Toki T, Iwamoto S, et al. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. Leukemia. 2021 Sep;35(9):2508-2516. doi: 10.1038/s41375-021-01157-w.
13. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. Leukemia. 2016 Sep;30(9):1816-23

Primer İmmün Yetmezliklerde Lösemi/Lenfomaya Yatkınlık ve Lenfoproliferasyon

Dr. H. Neşe Yaralı
Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

İmmün yetmezlikler (İY) hem doğuştan hem de adaptif immün yanıtta yer alan farklı mekanizmalardaki sayısal ve / veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu bir grup hastalıktır. Primer immün yetmezlik hastalıkları (PİY) yaklaşık 400 hastalıktan oluşan heterojen bir gruptur ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) Primer İmmün Yetmezlikler Sınıflandırma Komitesi, altta yatan immün bozukluğa veya baskın belirtiye bağlı olarak, başta antikor eksiklikleri, iyi tanımlanmış sendromik yetmezlikler ve fagosit fonksiyon defektleri olmak üzere dokuz büyük PIY grubunu tanımlamıştır. Hem genetik temele dayalı PİY'lerin, hem de edinilmiş immün yetmezliklerin seyrinde klasik olarak bilinen enfeksiyonlara yatkınlık dışında otoimmün bozukluklara, lenfoproliferasyonla seyreden immün düzensizliklere, inflamatuar bozukluklara, lenfoma ve diğer malignitelere yatkınlık söz konusudur. Çalışmalar, PIY'lerin farklı gruplarında değişken bir malignite prevalansı olduğunu ve spektrumun bir ucundaki hastaların yaklaşık %25'inin kanserden etkilendiğini göstermiştir. Fagositik hücrelerin konjenital defektlerini ilgilendirien PİY'lerde miyeloid maligniteler ve miyelodisplastik sendrom riski daha fazla iken, diğer immun yetmezlik kategorilerinde lenfoid maligniteler daha yaygındır.

İmmün yetmezlik ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar değişken klinikopatolojik özelliklere sahip heterojen bir grup hastalık olup, lenf bezleri, dalak, kemik iliği ve karaciğer gibi lenfoid dokularda kontrolsüz lenfoid hiperplazi söz konusudur. Dünya Sağlık Örgütü immun yetmezlik ilişkili lenfoproliferatif bozuklukları PIY ile ilişkili lenfoproliferasyonlar, nakil sonrası gelişen lenfoproliferatif bozukluklar (Posttransplant Lenfoproliferasyon), HIV enfeksiyonu ile ilişkili lenfomalar ve iatrogenik İY ilişkili lenfoproliferasyon şeklinde dört grup altında toplanmıştır.

Primer immün yetmezlik ilişkili lenfoproliferasyon lenfoid hücrelerin kalıcı poliklonal, oligoklonal veya monoklonal proliferasyonu şeklinde ortaya çıkar. İnsidansı %0,7 ile %18 arasında değişmektedir. Lenfoproliferasyon tipik olarak altta yatan primer immün yetmezliği olan bir hastada, hastalığın gidişatı sırasında ortaya çıkarken nadiren immun yetmezliğin ilk bulgusu olarak da görülebilir. Ancak bu tür vakalarda tanı koymak oldukça güçtür. İY zemininde gelişmiş malign olmayan lenfoproliferasyonlu olgulara yönelik tanısal ve terapötik yaklaşım da net değildir.

Primer immün yetmezliğe sahip hastaların B veya T hücrelerindeki neoplastik transformasyona ve lösemi/lenfoma gelişimine zemin hazırlayan immün mekanizmalar ve etkileşimleri tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyoloji genellikle multifaktöriyeldir ve immun cevap ve çevresel tetikleyicilerin dinamik bir ilişkisi söz konusudur. DNA hasarına karşı altta yatan bir intrensek duyarlılık, kontrolsüz hücre büyümesi, hasarlı hücrelerin bozulmuş apoptozisi, erken hücresel yaşlanma ve Epstein-Barr virüs (EBV) gibi virüsler tarafından lenfositlerde artmış antijenik uyarım söz konusu olabilir. T lenfositlerde fonksiyonel tükeniş, bozuk anti-tümör immün sürveyans ve inflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi neoplastik dönüşüm ve lenfoproliferasyon için uygun bir ortam sağlar. Lenfositlerde, özellikle V (D) J rekombinasyonu, ve somatik hipermutasyon gibi immün çeşitlilik oluşturma mekanizmaları "intrensek stres noktaları"dır ve endojen metabolitler gibi intrensek mutajenler, ultraviyole

ışınları, iyonize radyasyon ve çeşitli kimyasallar gibi dış faktörler de dahil olmak üzere birçok faktörle birleştiğinde, düzensiz hücresel proliferasyonunun gelişmesine zemin hazırlarlar. DNA fizyolojik süreçlerin bir parçası olarak sürekli ve farklı düzeylerde hasarlara maruz kalır. Hasar görmüş DNA onarılır veya ortadan kaldırılır. DNA tamiri veya hasarlı hücrelerin yok edilme mekanizmalarındaki kontrollerin başarısızlığı, lenfoid malign hücrelerin gelişimine neden olabilir. Kısalmış telomerler nedeniyle erken hücresel yaşlanma ile seyreden hastalarda ise DNA hasarına neden olan uyaranlara karşı intrensek bir duyarlılık dışında hasarlı hücrelerin bozulmuş apoptozu ve lenfoproliferasyon da söz konusudur.

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), Wiskott-Aldrich sendromu, Ataksi-telanjiektazi, Chediak–Higashi sendromu olan bireylerde lenfoproliferatif hastalıklara yatkınlık vardır. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), otozomal resesif geçişli otoimmunite ve lenfoproliferasyonla seyreden bir immun disregulasyon bozukluğudur. Bu hastalarda da lenfoma gelişimi sıktır. X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık (XLP) ve MAGT1 eksikliği gibi X'e bağlı hastalıklar ve CD27 eksikliği, CD70 eksikliği, ITK eksikliği, RASGRP1 eksikliği, CTPS1 eksikliği, CORO1A eksikliği ve DOCK8 eksikliği gibi otozomal resesif bozukluklarda özellikle EBV kaynaklı lenfoproliferatif hastalıklar PIY'in bir belirtisi olabilir. Bu hastalıklarda bulunan mutant genler tarafından ifade edilen proteinler, EBV ile enfekte B hücrelerinin T hücreleri tarafından tanınmasında ve EBV ile enfekte B hücrelerine karşı T ve NK hücresi sitotoksisitenin aktivasyonunda önemli temel bileşenleridir. PIY hastaları, B ve T hücreli lenfoma tanısı sırasında sıklıkla ilerlemiş hastalık şeklinde ve kemik iliği, karaciğer ve dalak gibi ekstranodal hastalık bölgelerinde tutulum ile başvururlar ve B semptomlarının varlığı oldukça yaygındır. EBV+ lenfoma yatkınlığı olan ve altta yatan bir PIY'yi destekleyen diğer özellikler arasında sık sinopulmoner enfeksiyon öyküsü, hipogamaglobulinemi ve suçiçeği, herpes simpleks ve CMV gibi ciddi viral enfeksiyon öyküsü bulunur. Ancak, şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) gibi ciddi T lenfosit patolojileri, EBV enfeksiyonuyla karşılaşmadan, çok erken başlangıçlı ciddi enfeksiyonlar geliştirdikleri için EBV+ lenfoma ile ortaya çıkmama eğilimindedir. Ailede PIY öyküsü veya çocuk/genç erişkinlerde hematolojik malignite öyküsü varlığı altta yatan bir PIY için önemli bir ipucu olabilir.

Lenfoproliferatif hastalığı olan olgularda PIY, tedaviyi ve prognozu belirleyebilir. Bu hastalarda erken dönemde allojenik HKHN ihtiyacı olabileceği gibi fosfoinositid 3-kinaz δ sendromunda kullanılan leniolisib gibi potansiyel bir kesin tedavi de belirlenebilir. Ataksi-telanjiektazi gibi DNA tamir bozukluğu olan hastalarda malignite, sağkalımı etkileyen en güçlü negatif faktördür. Bu hastalar, toksisiteyi sınırlamak için kemoterapide doz azaltılmasından fayda görecektir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi taramaları ve X ışınları gibi radyasyona daha fazla maruz kalmayı içeren görüntüleme prosedürlerinden gelişebilecek malignite riski nedeniyle kaçınmak gerekir. Radyosensitiviteye yatkınlığı bilinen genetik defektleri olan hastalarda radyasyona dayalı tedavilerden de kaçınılmalıdır. PIY hastalarında lenfoma tedavisi için yeni immünoterapilerin kullanımını destekleyen kesin bir kanıt olmasa da kişiselleştirilmiş, kemoterapisiz tedavi umut vaat etmektedir.

Sonuç olarak, erken yaşta ortaya çıkan ve özellikle T hücre kökenli maligniteler, tekrarlayan veya fırsatçı enfeksiyon öyküsü, otoimmünite veya hemofagositik lenfohistiyositoz, muayenede dismorfik özellikler, büyüme geriliği, kemoterapi sırasında artan toksisite veya ekstranodal tutulumlu yüksek dereceli EBV+ B hücreli lenfoma tanısı altta yatan bir PIY için immun sistemin değerlendirmesini harekete geçirmelidir. Altta yatan bir monogenik PIY'nin tanımlanması, tedaviyi değiştirme, prognozu etkileme ve genetik danışmanlığı kolaylaştırma potansiyeli ile önemli klinik faydalar sağlayacaktır.

Kaynaklar

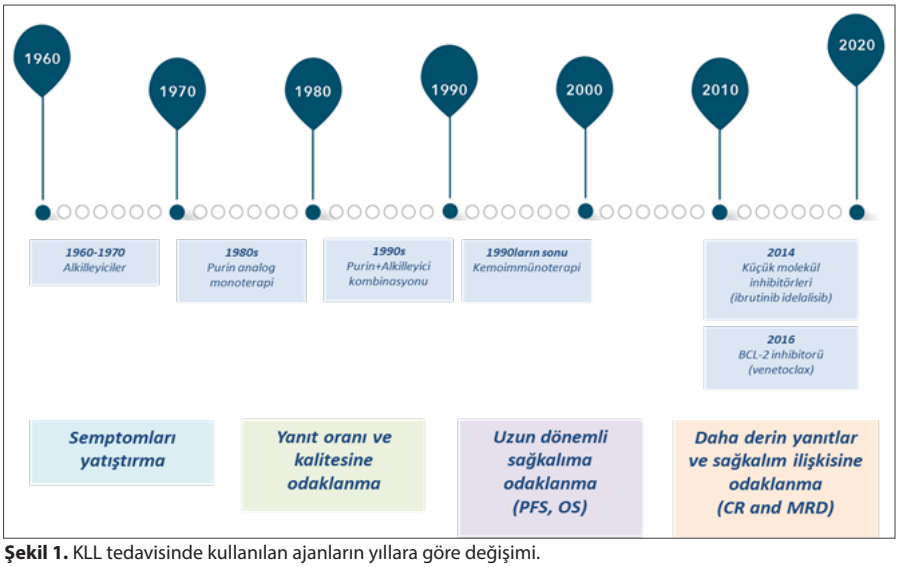
1. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:59-68
2. Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: Time for reappraisal? Blood. 2018; 1;132(18):1871-1878.
3. Forbes LR, Eckstein OS, Gulati N, et al. Genetic errors of immunity distinguish pediatric nonmalignant lymphoproliferative disorders. J Allergy Clin Immunol. 2022;149(2):758-766.
4. Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, Abraham RS. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). Front Immunol. 2019 16;10:777.
5. Chandra S, Kalashnikova T, Wright NAM, et al. Primary immunodeficiencies and hematologic malignancies: A diagnostic approach. Front Immunol. 2022 18;13:852937. doi: 10.3389/fimmu.2022.852937.
6. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI et al. Primary and secondary immunodeficiency diseases in oncohaematology: Warning signs, diagnosis, and management. Front Immunol. 2019; 10: 586.
7. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary immunodeficiency and cancer in children; A review of the literature. Curr Pediatr Rev. 2019; 15:245-250.
8. Herber M, Mertz P, Dieudonné Y, et al. Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature, Leuk Lymphoma, 2020;6,2: 274-284.
9. Tanyildiz HG, Dincaslan H, Yavuz G et al. Lymphoma secondary to congenital and acquired ımmunodeficiency syndromes at a Turkish pediatric oncology center. J Clin Immunol. 2016; 36:667-76
10. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Immunol, 2019;15, 1105-1113.
11. Özyörük D, Güzelküçük Z, Metin A, et al. Clinical profile and outcomes of primary immunodeficiency and malignancy in childhood at a tertiary oncology center in developing country. Pediatr Hematol Oncol, 2022: DOI: 10.1080/08880018.2022.2045408
12. Sharma S, Pilania RK, Anjani G, et al. Lymphoproliferation in inborn errors of immunity: The eye does not see what the mind does not know. Front Immunol. 2022, 4;13:856601.

KLL: Birinci Basamak Tedavide Hangi İlacı Vermeliyim?

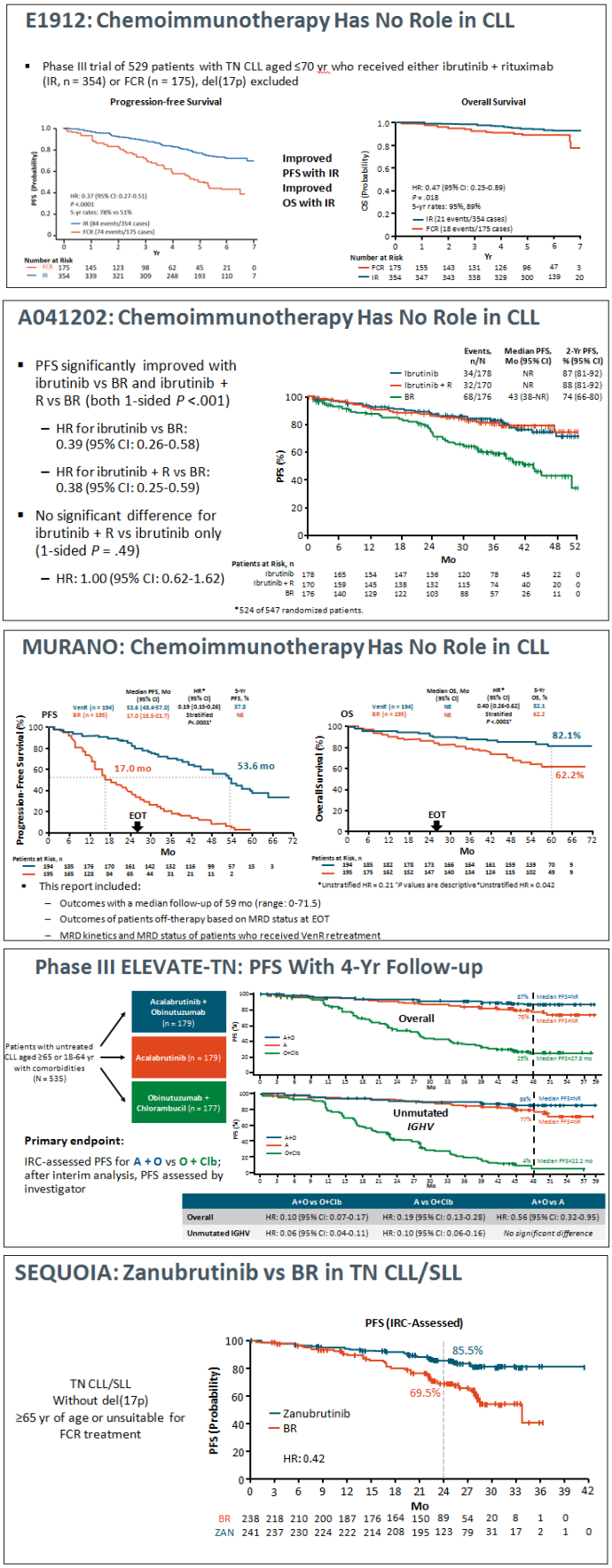
Dr. Nurhilal Büyükkurt
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (CLL/SLL), ilerleyici monoklonal B lenfosit birikimi ile karakterize olgun bir B hücreli neoplazmdır.

KLL/SLL, Batı ülkelerinde yetişkinlerde en sık görülen lösemidir ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) tüm lösemilerin yaklaşık yüzde 25 ila 35'ini oluşturur.[1] KLL'li hastalar için göreceli 5 yıllık sağkalım, yıllık bazda artmaktadır ve mevcut 5 yıllık tahminle bağıl sağkalım %86. 9 olarak saptanmaktadır.[2]Bununla birlikte biliyoruz ki KLL geleneksel tedaviler ile kür sağlanabilir değildir. Tedavi semptomları hafifletir ve sitopenilerde düzelme sağlar ve yaşam kalitesini iyileştirme ve daha da önemlisi genel sağkalımı uzatma genel hedefleriyle birlikte verilir. Bu kombinasyonları değerlendiren çalışmaların kısa takibi göz önüne alındığında, yeni ajanları içeren modern tedavilerle sağkalımı tahmin etmek zordur. Yeni tedavilerle beklenen genel sağkalım, birkaç yıldan on yıla kadar değişebilir ve hastalık özelliklerine, hasta özelliklerine ve tedavi seçimine bağlıdır. Bazı tedaviler genel sağkalımı iyileştirdiğini gösterse de, bu hızla gelişmekte olan bir alandır ve bazı yeni tedavilerin takibi, sağkalımı değerlendirmek için çok kısadır. Bu tür süreçlerde, en az beş yıllık bir takipte progresyonsuz sağkalımda iyileşmenin makul bir klinik fayda bulgusu olduğu değerlendirilmektedir. Klinik deneyler, ölçülebilir kalıntı hastalığın ("minimal kalıntı hastalık" olarak da adlandırılan MRD) rolünü belirleyici bir sonlanım noktası olarak değerlendirmekteler. Ancak henüz MRD testi, klinik deneylere katılan hastalar için uygulanabilirse de KLL hastalarının rutin bakımında hiçbir rolü yoktur.



Şekil 1. KLL tedavisinde kullanılan ajanların yıllara göre değişimi.



Şekil 2. KLL de yeni moleküller ile kemoimmunoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalar.

Genç yetişkinler, yaşlı yetişkinler ve yüksek riskli özelliklere sahip hastalar için optimal tedavi, devam eden çok sayıda çalışmanın konusudur. Çalışmalar, bu ajanların yeni kombinasyonlarını ve diğer ajanların dahil edilmesini değerlendirmektedir. Hastaların her zaman iyi planlanmış ve yürütülen bir klinik araştırmaya katılmasını desteklemek önerilmektedir.

KLL'li hastalar, küçük molekül tedavisinin gelişiyle iyileştirilmiş sonuçlardan yararlanıyor olsa da, daha kötü sonuçlara sahip olan 17p delesyonu veya diğer TP53 mutasyonları olan alt gruplar hala vardır. Geriye dönük bir analizde, 17p delesyonu olan, nükseden veya refrakter KLL hastalarının tahmini 30 aylık genel sağkalımı yalnızca %57'dir.[3]

Yıllar içinde elde edilen gelişmelerle yeni ajanların ve hatta kombinasyonlarının tedavi protokollerine eklenmesi ile hastalığın seyrinde önemli değişiklikler oluşmuştur. Hatta tevdide amaçlanan sonlanım noktaları da değişiklik göstermeye başlamıştır (Şekil 1)

Her ne kadar genişlemiş tedavi seçenekleri olsa da halen cevaplanması gereken sorular;

1. İlaçlar hangi sırayla kullanılmalıdır?

2. Hangi kombinasyonlar kullanılmalıdır?

3. Optimum tedavi süresi nedir? Bu, minimal rezidüel hastalık (MRD) testi tarafından yönlendirilmeli mi?

Biz bu oturumumuzda birinci sıra tedavide hangi ilacı kullanım sorusuna cevap vermeye çalışacağız.

Ardı ardına gelen yeni moleküller ile yapılan çalışmalar sonrası kemoimmunoterapinin son kullanım tarihi geçmiş gibi görünmektedir (Şekil 2).

Birinci sıra tedavide en iyisi olarak tanımlanmış bir tedavi protokolünden bahsetmek kolay değildir. Bunun kararını almamızda rol oynayan birden fazla faktör olup hastanın tercihi, mevcut komorbid durumları, tercih edilecek ajan/kombinasyonların toksisite profili ve tabii ilaca ulaşılabilirlik bunlardan en etkili olanlardır. Bir başka karar verdirici etmen ise ilaç etkinliği ve uzun süreli hastalık kontrolünün sağlanmasıdır. İlacın salvage tedavi için de kullanılabilir olması ve bu sıradaki etkinliği de ilk sırada kullanılacak ilaç seçimini etkileye-

Tablo 1. Hedef tedavi ajanları ve progresyonsuz sağ kalım sonuçları.

Hedef tedaviler	***PFS sonuçları***
İbrutinib [1]	92 (4 yıl), (7 yr = 83%)
Acalabrutinib (ACE-CL-001) [2]	%96 (4 yıl)
Venetoclax+ obinutuzumab(CLL14)[3]	%74 (4 yıl)
Ibrutinib (RESONATE-2) [4]	%61 (6.5 yıl)
Acalabrutinib (ELEVATE-TN) [5]	%78 (4 yıl)
Acalabrutinib+obinutuzumab (ELEVATE-TN) [5]	%87 (4 yıl)

1. Byrd. Clin Care Res. 2020;26:3918.
2. Byrd. Blood. 2021;137:3327.
3. Al-Sawaf. J Clin Oncol. 2021;39:4049-4060
4. Barr PM. J Clin Oncol 2021;39:Abstract 7523.
5. Sharman. Lancet. 2020;395:1278.

bilir bir özelliktir. Tablo 1'de hedef tedavi için ajanlar ve progresyonsuz sağ kalım (PFS) sonuçları gösterilmektedir.

Hedef tevdi ajnalarının hangi sırayala kullanılması önerilerine bakılacak olursa BCL-2 yi hedefleyen(venetoclax) ilaçların BTKinhibitörü(ibrutinib) tedavisi altında progrese olan hastalarda etkindir. Bir faz II çalışmada daha önce BTKİ ile tedavi edilmiş hastalarda venetoclax ile ORR %65 saptanmış.[4]

Çok merkezli, geriye dönük bir çalışma ayrıca venetoclax sonrası BCR yolunu hedefleyen ajanların kullanımını da destekler. Bu çalışmada toplam 5130 hastadan 326 (%40) venetoclax alan hastanın BTK-naif olduğu görülmüştür. Daha önce BTKi maruziyeti olmayanlar için, venetoclax sonrası BTKi'ye ORR %84 ve medyan PFS 32 aylık saptanmış. İbrutinib, acalabrutinib veya nonkovalent bir BTK'ya yanıt oranları önceden BTKi'ye dirençli olanlar için %50 ve daha önce BTKi intoleransı olanlar için %70 olduğu görülmüştür. Daha önce BTKi intoleransı olanlar için medyan PFS'ye 7,7 aylık takip süresince ulaşılamamıştı ancak BTKi-dirençli olarak sınıflandırılanlar için (4 ay) kısaydı.[5] Birlikte ele alındığında, bu veriler, BTK yolunu hedefleyen ajanların, özellikle daha önce hiç BTKi almamış olanlar veya toksisite nedeniyle bir BTKi'yi durdurmak zorunda kalanlar için venetoklaks sonrası etkili olabileceğini düşündürmektedir.

TP53 mutasyonu veya del 17p taşıyan KLL hastalarında özel bir grup olarak ilk tedavi ajanını belirlemede en önemli parametrelerdir. TP53'te aberasyon bulunan hastalar için venetoklaksın ilk sırada kullanımına ilişkin çok sınırlı kanıt vardır. CLL14'te V+G kolunda hastaların sadece %8.5'inde 17p delesyonu ve %11.1'inde herhangi bir TP53 mutasyonuna sahipti. TP53 aberasyonu olmayanlar için, V+G ile tedavi edilenhastalarda PFS 30 ayda yaklaşık %85 idi. TP53 mutasyonu olanlarda ise yaklaşık %60 idi. Burada önemli bir fark olduğu görüldü.[6] Yakın zamanda del17p veya diğer TP53 mutasyonları olan ilk sıra tedavide ibrutinib temelli bir tedavi alan 89 KLL hastasının analizleri değerlendirildiğinde; medyan 50 aylık takip süresince PFS'ye ulaşılamadığı, 46 aylık medyan ibrutinib kullanım süresi boyunca 48. Ayda PFS nin %79 olduğu gösterilmiştir. Bu populasyonda ibrutinibin etkinliğinin süreklilik gösterdiği saptanmıştır.[7]

İbrutinib, acalabrutinib ve venetoclax ile yüksek yanıt oranları göz önüne alındığında, açıkça üstün bir strateji veya herkese uyan tek bir yaklaşım yoktur. BTKi ve venetoklaks bazlı tedavi arasındaki karar, klinisyenin deneyimine, hastanın tercihlerine ve komorbiditelerine bağlı olacaktır. Önümüzdeki birkaç yıl yalnızca yeni ilaçlar değil, aynı zamanda ilaç kombinasyonları ve dizileri hakkında ek verilerin yanı sıra MRD testinin hastalar için bireysel tedavi süresini belirleme potansiyeline açıklama ve netlik getirmesi bekleniyor.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A CA. Cancer statistics, 2022.Cancer J Clin. 2022;72(1):7. Epub 2022 Jan 12.
2. Cancer Stat Facts: Leukemia - Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html
3. Jones J, Mato A, Coutre S, et al: Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials. Br J Haematol 182:504-512, 2018
4. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al: Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: An interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 19:65-75, 2018
5. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, et al: Assessment of the efficacy of Therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. Clin Cancer Res 26:3589-3596, 2020
6. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 380:2225-2236, 2019.
7. Allan J, Shanafelt T, Wiestner A, et al: Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukemia (CLL) with 4 years of follow-up in patients with TP53 aberrations (del(17p) or TP53 Mutation): A pooled analysis from 4 clinical trials. Blood 136:23-24, 2020 (suppl 1)

Brentuksimab ve Kontrol Noktası İnhibitörlerine Dirençli Hodgkin Lenfoma Yönetimi

Dr. Özlen Bektaş
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

Hodgkin lenfomada (HL), birinci basamak tedavi sonrası %20-25 oranında refrakterlik veya relaps gelişir. Bu hastaların yaklaşık yarısı da yüksek doz tedavi ve ardından yapılan otolog kemik iliği transplantasyonuna dirençlidir. Günümüzde brentuksimab (BV) ve immun kontrol noktası inhibitörlerinin (CPI) sık kullanılması beraberinde bu ajanlara direnci de getirmektedir. Her iki ajana da dirençli grup (dual refrakter); BV ve CPI bazlı tedaviler altında en az parsiyel remisyon elde edilememesi veya progresif hastalık olması, olarak tanımlanabilir.

Dual refrakter HL'da (DRHL) tedavi seçenekleri

1. Sitotoksik tedaviler

Sitotoksik tedavilerde tedavi yoğunluğu ve ajan seçimi hastaya göre belirlenir. Daha önce almış olduğu tedaviler, kemik iliği rezervi, organ fonksiyonları,allojenik kök hücre transplantasyonu (AKİT) için uygun olup olmama tedavi kararında rol oynar. Hasta uygun bir klinik araştırmaya dahil edilebilir. AKİT için uygun olmayan hastalara palyatif amaçlı ve düşük yoğunluklu tedaviler uygulanabilir. AKİT için uygun ve donorü olan hastalarda çoklu ajanlarla kemoterapi ile AKİT'e köprü tedavisi uygulanabilir (1).

Kemoterapi protokolleri olarak gemstabin bazlı rejimler (GDP, IGEV, GVD, vb), platinyum bazlı rejimler (ICE, DHAP, ESHAP, vb), vinka alkaloidleri bazlı rejimler (vinblastin, vinorelbin, vb) ve alkilleyici ajanlarla tedaviler (bendamustin) uygulanabilir.

2. Radyoterapi ve immun kontrol nokta inhibitörleri kombinasyonu

Radyoterapi (RT), tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu hastalarda kurtarma tedavisi olarak uygulanabilir. Özellikle lokalize nodal hastalıkta kısa süreli hastalık kontrolü sağlar. Radyasyon aracılı immun yanıt antitümörimmuniteyi arttırırken, immunsupresif yanıtları da indükler.Tümör hücrelerine direkt sitotoksik etki göstermesinin yanında potent antitümör immun yanıt için tümör mikroçevresini tekrar düzenler. Bu fonksiyonları; tümörde lokal kontrol ve uzak (abskopal) antitümör etkinlik sağlayarak, tümör antijen salınımını arttırarak, antijen sunan hücrelerin (APC) çapraz sunumu arttırarak, dentritik hücre (DH) fonksiyonları iyileştirerek, T hücre sunumu arttırarak sağlar. Ayrıca, T hücre baskılanmasında farklı rolleri olan çeşitli myeloid hücre tiplerini de alana toplayabilen kemotaktik sinyallerin oluşumunu sağlar.Deney hayvan çalışmalarında, RT'nin antitümör etkinliğini konak immun durumunun belirlediği ve ablatif tümör regresyonu için T hücrelerinin gerekli olduğu gösterilmiştir. Etkin RT; immunsupresyondan kaçınacak uygunkemoterapik ajanların seçimi ve tedavi zamanı dikkatle ayarlanmak suretiyle sağlanır. Örneğin; siklofosfamid gibi immunstimulatuvar ajanların RT ile kombine edilmesinin, Th17 hücrelerini arttırmak suretiyle antitümör yanıtları arttırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak; radyasyon, hücre ölümü, tümör mikroçevresine sitokin ve kemokinlerin salınımı, DH, makrofaj, sitotoksik T hücreleri ve supresif (Treg, miyeloidkaynaklı supresor hücre (MDSC) gibi) hücrelerin infiltrasyonu,APC'de önemli olan DH gibi hücrelerin dışarı çıkışında artış ve ardından sistemikantitümöralyanıt sağlar.

Diğer taraftan radyasyon, çeşitli mekanizmalar yoluyla immunsupresifetkiyi de stimüle eder. Tümör mikroçevresindeTreg, MDSC, stromal hücreler, vasküler endotelyal hücreler, perisitler gibiçeşitli supresif karakterliimmun hücreler bulunur.

- Treg: RT, tümör ve immun organlarda Treg sayısını arttırır.Treg hücreler tümör mikroçevresinde birikir ve TGF-β, IL-10 gibi sitokin sekresyonu aracılığıyla efektör T hc aktivasyon supresyonu, MDSC supresif fonksiyon stimülasyonu yapar.
- MDSC: T hücre yanıt inhibisyonunu, tümör hücre sağ kalımını, anjiogenez stimülasyonunu, komşu dokulara tümör hücre invazyonu ve metastazını arttırarak tümör progresyonuna katkıda bulunur. Kanser hücrelerinin sitotoksik tedavilere direncine yol açar. Deney hayvan çalışmalarında tek yüksek doz iyonize radyasyondan 7-14 gün sonra lokal ve sistemik MDSC sayıları önemli oranda azaldığı gösterilmiştir

FraksiyoneRT'de doz ve zaman aralığı net değildir. Hipofraksiyone rejimin (3x8Gy), ablatif (20Gy) rejime göre immun infiltrasyon ve abskopal etki oluşturmada daha etkin olduğunu gösteren çalışma yanında, tek doz 30Gy RT'nin, MDSC azaltma ve tümörde CD8+ T hücrelerini arttırmada 10x3Gy'ye daha üstün olduğunu söyleyen hayvan çalışması da mevcuttur.

RT'nin CPI ile birlikte uygulandıklarında sinerjistik etki gösterdiklerine dair veriler mevcuttur. PD1 ve PDL1 yolakları esas olarak inflamatuvar aktiviteyi, CTLA4 yolu otoreaktif T hücre yanıtlarını düzenler. RT + anti PDL1 kombinasyonu MDSC'de azalma ve CD8+ T hücre infiltrasyonunda artışa yol açarken, CD8+ hücre sayısının azalması MDSC sayılarında artışla sonuçlanır. Sonuçta T hücreleri immunsupresyondan kurtulur, sitokin salınımı yoluyla supresör hücreler öldürülür ve bu sayede tümör mikroçevresiantitümöral etkinlik yönünde değiştirilmiş olur. Bu nedenle RT + immunoterapi kombinasyonları doğuştan ve kazanılmış bağışıklığı arttırmada önemli bir stratejidir.

Lucchini E. ve ark, IKI + RT almış olan 12 R/R Hodgkin lenfoma hastasını geriye dönük olarak taramışlar. Hastaların %50'sine öncesinde OKİT, %92'sine de brentuximab uygulanmış. Median RT dozu 30 Gy, median süre 22 gün olarak belirlenmiş.Toplam yanıt%100, tam yanıt% 58 elde edilmiş. Dokuz hastaya tedavi sonrası HCT uygulanmış (7 AKİT, 2 OKİT). Ortanca 18 aylık takip sonrası %92 hastada tam yanıt elde edilmiş.

3. Deneysel tedaviler

- **Camidanlumab tesirine**: CD25'e karşı geliştirilmiş bir Ab-ilaç konjugatıdır. Yüksek yan etki profili ve özellikle otoimmun nörolojik toksisite gelişmesi handikaplarıdır. Bunun haricinde yüksek antitümör aktiviteye sahiptir.
- **mTOR inhibitörleri:** PI3K-Akt yolağı Reed-Sternberg hücrelerinin büyüme ve sağkalımında önemli role sahiptir. Everolimus ve JAK-2 inh kombinasyonu ile dual refrakter HL'da%14'e kadar tam yanıt elde edilebilmektedir
- **Lenalidomid:** İmmun mikro çevreyi düzenleyerek etki gösterir. R/R HL'da %30'lara varan oranda yanıt elde edilir.
- **Histon deasetilaz(HDAC) inhibitörleri:**Epigenetik düzenleyicilerdir. Tek başına etkinlikleri kısıtlı olmakla beraber mTOR inhibitörleri ile kombinasyonda tam yanıt oranları %33'e kadar çıkmaktadır.

4. Allojenik kemik iliği transplantasyonu

AKİT, R/R HL'da potansiyel küratif bir tedavi seçeneğidir ve genellikle öncesinde brentuximab ve OKİT tedavileri uygulanmış, ayrıca CPI tedavisine kısmi yanıtlı veya yanıtsız veya bu ilaçları temin edemeyen R/R HL hastalarında düşünülür.Günümüzde 3 yıllık genel sağkalım yaklaşık %60 ve transplantasyon dışı mortalite %10 oranlarındadır.

Hastaların çoğu transplantasyon öncesi dönemde CPI tedavisi almakta ve bu tedavi de erken posttransplantasyon komplikasyonlarına yol açabilmektedir. Örn; Pembrolizumab ile aGVHH, hiperakut GVH, kronik GVHH, hepatik sinüzoidal obstrüktif sendrom gelişebilir.Posttransplantasyonsiklofosfamid hemCPI aracılığıyla gelişen immun aktivasyonu durdurabilmekte hem de Treg hücre artışına yol açabilmekte ve bu sayede immun toleransı arttırmaktadır.

Merryman RW ve ark'nın retrospektif analizinde, PD-1 blokaj tedavisi sonrası AKİT yapılan 209 hastanın ortalama 24 aylık takibinde relaps %18, relaps dışı mortalite %14, olaysız sağkalım %69, genel sağkalım %82 tespit edilmiş. 180 günlük grade 3-4 aGVHH%15, 2 yıllık kronik GVHH %34 bulunmuş. Çoklu değişkenli analizlerde PD-1 – AKİT arasında uzun süre olanlarda aGVHH daha az şiddetli iken, arada ek tedavi almış olanlarda daha yüksek relaps saptanmış. Özellikle posttransplantasyonal GVHH profilaksisi için siklofosfamid bazlı tedavi alanlarda progresyonsuz ve relapssız sağkalımda önemli iyileşmeler elde edilmiş. Dolayısıyla bu hasta grubunda siklofosfamid bazı GVHH rejimleri optimal transplantasyon stratejisi olabilir.

5. Diğer hücresel tedaviler

- **CAR-T cell**: CD30 CAR-T hücresel tedavisi kabul edilebilir toksisiteyle b,rlikte yüksek oranda kalıcı yanıt sağlayabilir. Median 7 sıra tedavi almış R/R HL'lı 32 hastaya lenfodeplesyon sonrası uygulanan anti CD30 CAR-T hücreleri ile toplam yanıt oranı %72 olup %59 tam yanıt elde edilmiş. 1 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla %36 ve %94 saptanmış.

Kaynaklar

1. Epperla N, Hamadani M. Double-refractory Hodgkin lymphoma: tacklingrelapse after brentuximabvedotin and check point inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 10;2021:247-253. doi: 10.1182/hematology.2021000256.
2. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX Radiotherapy and immunotherapy: a beneficialliaison? Nat Rev Clin Oncol. 2017; 14:365-379. doi: 10.1038/nrclinonc. 2016.211.
3. Lucchini E, Rusconi C, Levis M, Ricci F, Santoro A, Ricardi U, Volpetti S, Matrone F, di Russo A, Caizzi M, Schiattarella A, Zaja F. Immune check point inhibitors in combination with radiotherapy as salvagetreatment for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis in 12 patients. Hematol Rep. 2021 Jun 9; 13(2):9080. doi: 10.4081/hr.2021.9080.
4. Merryman RW, CastagnaL, GiordanoL, et al. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2021; 35(9): 2672-2683
5. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et all. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2020; 38(32):3794.

Önemi Belirlenmemiş Monoklonal Gamopati'de (MGUS) Güncel Yaklaşım

Dr. Pelin Aytan
Mersin Üniversitesi, Mersin

Multiple miyelom (MM) ve ilişkili lenfoplazmositer kanserlerin (LPK) olmadığı kemik iliğinde %10'dan az klonal plazma hücresi ve M protein varlığı ile karakterize, premalign klonal plazma hücre bozukluğudur.[1] Genel popülasyonda 50 yaş ve üzeri kişilerde %3 ancak 50 yaş altında hastaların %0,3'ünde görülür. Siyahlarda beyazlardan daha erken başlangıç vardır.[2,3] Waldenström makroglobulinemisi (WM), immunglobulin hafif zincir amiloidoz(AL) ve MM'un öncülüdür ve LPK'lerin tanısından yıllar önce tespit edilir.[4,5] Üç alt tipi mevcut:IgM, IgM olmayan ve hafif zincir MGUS, herbirinin belirli bir oranı ve progresyon tipi mevcuttur (Tablo 1).[6,7] Genel popülasyondaki yüksek insidansı, LPK'lere ısrarcı ilerleme riski, kanser olmayan ciddi hastalıklarla ilişkisi ve tesadüfen tespit edildiği durumların sıklığı nedeni ile klinik önemi vardır.

Tablo 1. MGUS'un tanı ve progresyon riski için kriterler

MGUS alt tipi	*Tanısal kriterler*	*Progresyon riski/her yıl*	*Progresyon modeli*
IgM MGUS	Her 3 kriter karşılamalı: - Serum IgM protein <3gr/dl - Kemik iliği lenfoplazmositer infiltrasyon <%10 - Altta yatan bir lenfoproliferatif hastalığı düşündüren konstitüsyonel bulgular, hipervizkozite, anemi, hepatosplenomegali bulunmaması	%1	Waldenström makroglobulinemisi, AL amiloidoz, nadiren IgM myelom
IgM olmayan MGUS	Her 3 kriter karşılamalı: - Serum monoklonal (IgM olmayan) protein <3gr/dl - Klonal kemik iliği plazma hücre <%10 - Hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonları (CRAB) gibi son organ hasarı bulguları yokluğu	%0,5	Multiple myelo, Soliter plazmositom, AL amikoidoz
Hafif zincir MGUS	Tüm kriterleri karşılamalı: Anormal serbest hafif zincir oranı (<0,26 veya >1,65) Artmış tutulu hafif zincir düzeyi (serbest hafif zincir oranı >1,65 olan hastalarda artmış kappa serbest hafif zincir ve serbest hafif zincir oranı<0,26 olan hastalarda artmış lambda serbest hafif zincir İmmunfiksasyonda immunglobulin ağır zincir ekspresyonunun olmaması Plazma hücre bozukluğuna bağlanan son organ hasarının olmaması Klonal kemik iliği plazma hücrelerinin<%10 İdrar monoklonal protein<500 mg/24 saat	%0,3	Hafif zincir multiple myelom, AL amiloidoz

İlk tanımı 1960 yılında Jan G Waldenström tarafından 'esansiyel hiperglobulinemi' veya 'benign monoklonal gamopati' ve 1978'de Robert A. Kyle tarafından güncel terimi, MGUS'un doğası , hastalık ilişkileri, epidemiyolojisi ve biyolojisinin anlaşılmasında dikkat çekici bir ilerleme olmuştur.[8,9] MGUS daha sık ve LPK'ler daha seyrek olduğu için günlük hayatımızda LPK tanısı koymak %1 olarak daha nadir, ancak MGUS %3 civarı tespit edilir. Tanıların %80 kadarı hematoloji dışındaki bölümlerden gelir. Malign olmayan bir hastalığın tedaviye ihtiyacı vardır. Plazma hücre klonunu ekarte etmek istiyorsak monoklonal gamopatiyi araştırırız (Tablo 2). M protein ve serbest hafif zincir (FLC) yükseldiğinde ilave tanısal çalışmalar yapılır; kemik iliği biyopsisi, düşük doz tüm vücut tomografi gibi…

Tablo 2. Malin almayan hastalıklarda önemi belirsiz monoklonal gamopati ve lenfoplazmositik hücre hedefli tedavilere yanıt verebilir

Tutulu primer organlar	**Dermatolojik** - Kazanılmış C1 inhibitör eksikliği - Kryoglobulinemi - Nekrobiyotik ksantagranuloma - Schnitzler sendrom	**Endokrinolojik** - İnsülin otoimmun sendrom	**Hematolojik** - Kazanılmış Von Willebrand sendrom - Soğuk aglütinin hastalığı - TEMPI sendromu	**Romatolojik** - Skleromiyoderma	**Oftalmolojik** - Korneada bakır birikimi - Kristal keratopati
Tutulu primer organ devamı	**Nefrolojik** - Antiglomerüler bazal membran hastalığı - C3 glomerulonefrit - Yoğun depo hastalığı - Fibriler glomerulonefrit - İmmunotaktoid glomerulonefrit - Hafif zincir proksimal tubulopati - Membranöz nefropati - Monoklonal immunglobulin depo hastalığı - Monoklonal immunglobulin depozitle birlikte ilerleyici glomerulonefrit		**Nörolojik** - CANOMAD sendrom - POEMS - Sensorimotor nöropati - Sporodik geç başlangıçlı nemalin nemalin miyopati	**Diğer** - Kapiller kaçış sendromu - Kristal depolama histiyositozu	

Ne zaman iskelet sistemi görüntülenmesi ve kemik iliği biyopsisi isteriz?

Klinik bulguları olmayan düşük risk MGUS'ta kemik iliği biyopsisi ve iskelet görüntüleme ertelenebilir. MAYO klinik risk belirlemesine göre düşük risk: Serum M protein≤1,5g/dl IgG izotip, normal FLC oranı.[10] 1271 hastalık bir çalışmada kemik iliğinde plazma hücreleri≥%10 iken IgG MGUS olarak değerlendirilip M-sivrisi≤1,5gr/dl (%4,7) çok azdı. Yine M-sivrisi ≤1,5 gr/dl iken kemik lezyonlarının olması çok düşüktü %2,5.[11] Sadece %10 hastanın bazal olarak tanı anında kemik iliği biyopsisi olmasına rağmen 6 ayda 1 M protein takibi önerilir. Yaklaşık MGUS'u olanların %50'si düşük risk grubundadır.[10] Yine bir MAYO klinik çalışmasında düşük risk MGUS'ta progresyon riski tüm yaşam boyunca %2 idi.

IgM MGUS'ta da açıklanamayan kemik semptomları yoksa iskelet görüntülemesi ertelenebilir. Yine asemptomatik, M protein<1,5 gr/dl ve normal kan değerleri varsa bazal kemik iliği biyopsi ertelenebilir. Hafif zincir MGUS'ta bilgiler daha az olsa bile düşük tutulu/tutulu olmayan FLC oranı (<8) olup klinik bulgular yoksa rutin iskelet görüntüleme ve kemik iliği biyopsi değerlendirilmesi önerilmez. Çekilecekse düşük doz tüm vücut tomografi tercih edilir çünkü daha duyarlıdır. Çalışmalar göstermiştir ki yüksek risk MGUS da dahil çoğu MGUS'ta LPK'lere dönüşen hastalar kazara tespit edilmiş olup hasta takipleri sonucunda olmamıştır.[12,13] M Nörolojik

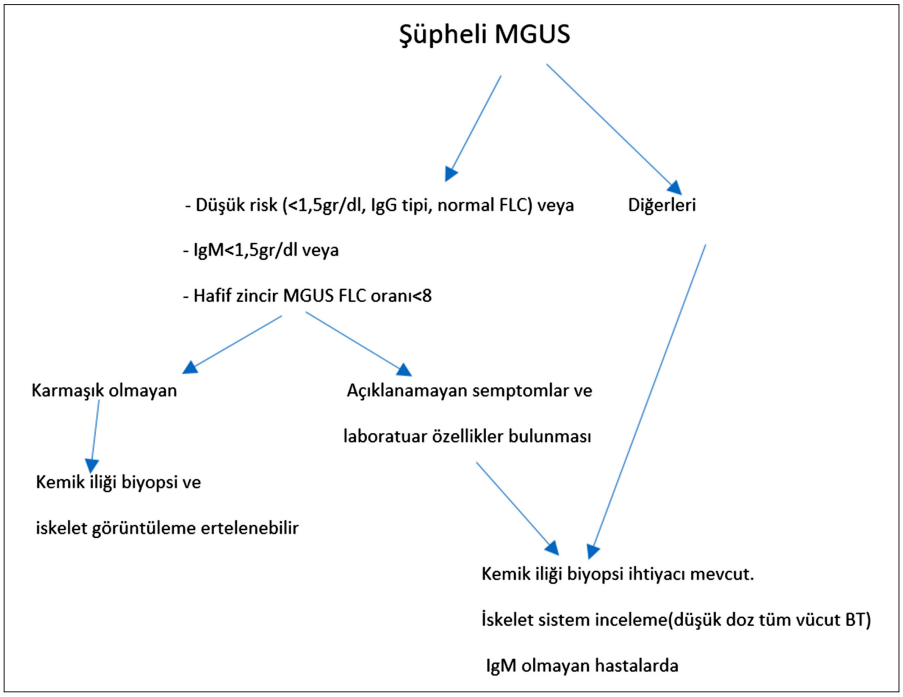
- CANOMAD sendrom
- POEMS
- Sensorimotor nöropati
- Sporodik geç başlangıçlı nemalin nemalin miyopati GUS takipleri sırasında progresyon gösterenlerin 1/3'ü smoldering miyelom tanısı aldı.14 Yıllık takip önerilir.

Neyi ne kadar takip etmeliyiz?

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubuna (IMWG) göre MGUS tanısı alan tüm hastalar 6 ay içinde tam kan sayımı, SPEF,FLC,kalsiyum ve kreatinin ile klinik durağanlığı ya da LPK'e dönüşüm açısından tetkik edilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 17963 hasta ile yapılan bir çalışmada MGUS'un diğer plazma hücre bozukluklarına dönüşüm riski ilk bir yılda daha fazla, %2,1 olup 2-5 yıl içinde %1,6-1,2-1-0,8 olarak azalma göstermektedir.[14] Düşük risk MGUS olan hastalarda 20 yıllık dönem içinde progresyon riski sadece %2'dir. Takiplere devam edilmemesi 80 yaş üzeri ve yaşam beklentisi 5 yıldan daha az olan hastalarda olabilir. Yine de 80 yaş üzeri MGUS hastalarının %60'ı klinik uygulamada takip edilmiştir.[15]

Lenfoplazmositer kanser progresyonundan ne zaman şüphelenmeliyiz? Figür 1.

M protein veya serum FLC düzeyindeki artış şüpheleri arttırmakla birlikte bu durum progresyon tanısından önce MGUS olarak takipli hastaların sadece %50'de gerçekleşir. Güncel bir çalışmada smoldering myelomu olan hastalarda M protein ve hemoglobin düzeylerindeki belirgin değişiklikler hastaların %80'inden fazlasında hızlı semptomatik progresyon ile ilişkili bulunurken[16] MGUS'u olan hastalar arasında M proteindeki 3 yıldan fazla ölçümlerdeki progresyon 10 yılın üzerindeki peryotlarda yaklaşık %50'sinde progresyonla ilişkili bulunmuştur.



Şekil 1. 'MAYO RİSK STRATİFİKASYON MODELİ'ne göre MGUS'da kemik iliği biyopsi ve iskelet sistem görüntüleme algoritması

LPK'ler dışında hangi komplikasyonlar MGUS sonrası gelişebilir?

MGUS 130'dan fazla farklı hastalıkla ilişkili bulunmuştur (Tablo 2), çoğu da tesadüfen tespit edilir. Ek olarak MGUS'u olan hastalar artmış kortikal kemik gözeneklerine bağlı kırıklara ve derin ven trombozuna karşı yüksek riskli durumdadır. [17-19]

Dikkate değer olan yaygın MGUS vakalarının sadece %20'sinin farkedilmesi ve MM, AL amiloidoz ve WM hastalarının %10'undan azında önceden MGUS klinik tanısının konmuş olmasıdır.[20-22] Yani yaygın MGUS vakalarının %80'i klinik olarak farkedilmiyor. Bu durumda hepimizin aklından geçen genel popülasyon MGUS taraması bir randomize kontrollü çalışma olarak İzlanda'da devam etmektedir.[25]

Mayo Klinik birinci derece akrabalarının içinde 2 veya daha fazla MM ,AL amiloidoz veya WM tanısı almış kişi mevcutsa yüksek risk altında olarak değerlendirip monoklonal gamopati açısından tetkik etmenin mantıklı olacağı kanaatindedir.[24]

Hafif zincir MGUS düşük risk grubunda olduğu için 6 aylık ve daha sonra yıllık takipler önerilmekte klinik olarak lenfoplazmositer malignite şüphesi yoksa düşük tutulu/tutulu olmayan FLC oranı (<8) olan hastalarda rutin iskelet sistem görüntüleme ve kemik iliği değerlendirilmesi önerilmemekte.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hafif zincir değerlerini nasıl yorumlarız?

Hafif zincirler böbrekler tarafından temizlendiğinden GFR düştükçe konsantrasyonları artar. Poliklonal kappa ve lambda FLC düzeyleri artar ve FLC oranları (0,26-1,65) normal aralıktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kappa serbest hafif zincir yükselme eğilimindedir,böbrek referans değerleri bu nedenle FLC oranı 0,37-3,1 olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir.[25] Eğer FLC oranı normal aralıkta ancak altta yatan monoklonal gamopati şüphesi devam ediyorsa idrar protein elektroforezi ve idrar immun fiksasyon tetkikleri istenmelidir.

Tablo 3. Klinik uygulama klavuzlarından MGUS izlem önerileri

MGUS riski için tetkik önerileri	*UK Myeloma Forum/ Nordic Study Group (2009)*	*International Expert Consensus (2010)*	*International Myeloma Working Group (2010)*	*European Myeloma Network (2014)*
Düşük risk MGUS (IgG, <1,5 gr/dl, normal FLC oranı	İlk yıl 3-4 ayda bir, stabil ise sonraki yıllar 6-12 ayda 1	İlk 2 yıl 4-6 ay, sonraher 6-24 ayda 1	6. ayda, stabilse sonra 2-3 yılda 1	6. ayda, stabilse 1-2 yılda 1 ya da izlemden çıkarılır
Tüm diğer MGUS	En az 3-4 ayda 1	İlk 2 yıl 4-6 ay, sonraher 6-24 ayda 1	6. ayda, stabilse sonra yılda 1	6. ayda, sonra yılda 1
Yaşam beklentisi <5 yıl	İzleme devam etmemek düşünülebilir	Bahsedilmemiş	Bahsedilmemiş	İzlem yok
Önerilen testler	M protein miktarının belirlenmesi Serum üre azot Tam kan sayımı Kalsiyum Kreatinin Elektrolitler İmmunglobulin düzeyleri	M protein miktarının belirlenmesi	M protein miktarının belirlenmesi Tam kan sayımı	M protein miktarının belirlenmesi Tam kan sayımı Kalsiyum Kreatinin

Tablo 4. Maligniteye ilerlemenin habercisi olan klinik ve laboratuar bulgular

Açıklanamayan klinik belirtiler/semptomlar

1. Anemi
2. Restriktif kardiyomyopati
3. Diyare
4. Kırık
5. Hepatomegali
6. Hiperkalsemi
7. Hipervizkozite (IgM -M protein)
8. İntestinal psödoobstrüksiyon
9. Litik lezyon
10. Makroglosi
11. Nefrotik sendrom
12. Nöropati(Otonom,sensori veya motor)
13. Purpura
14. Böbrek yetmezliği

Monoklonal protein tetkikleri

1. Serum M protein: IgG veya IgA ≥3 gr/dl
2. İdrar M protein: ≥500 mg/24 saat
3. Serum kappa veya lambda serbest hafif zincir ≥100 mg/dl ve tutulu/tutulu olmayan serbest hafif zincir >100
4. Serum monoklonal proteinde %50 artış (mutlak artış ≥0,5 g/dl)

Kaynaklar

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A,et al. International Myeloma Working Groupupdated criteria for the diagnosis of multiplemyeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12): e538-e548.
2. Landgren O, Graubard BI, Kumar S, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10-49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey. Blood Cancer J. 2017;7(10):e618.
3. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. Leukemia. 2014;28(7):1537-1542.
4. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22):5412-5417.
5. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, et al. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol. 2014;32(25): 2699-2704.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2002;346(8):564-569.

7. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. Blood. 2014;123(3):338-345.
8. Kyle RA, San-Miguel JF,Mateos MV, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(5):775-790.
9. Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. Blood. 2016;128(23):2599-2606.
10. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2005;106(3):812-817.
11. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. Eur J Haematol. 2013;91(4):356-360.
12. Doyle LM, Gundrum JD, Farnen JP et al.Determining why and which clinicians order serum protein electrophoresis(SPEP), subsequent diagnoses based on indications, and clinical significance of routine follow-up: a study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Blood. 2009;114. Abstract 4883.
13. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. Blood. 2010;116(12): 2019-2025, quiz 2197.
14. Go RS, Heien HC, Sangaralingham LR et al. Estimating the risk of progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance into lymphoplasmacytic malignancies in the United States: determining demographic differences using a national dataset [abstract]. Blood. 2016; 128(22). Abstract 843.
15. Go RS, Heien HC, Sangaralingham LR et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: follow-up patterns in the United States and concordance with clinical practice guidelines. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2017; 1(2):161-169.
16. Ravi P, Kumar S, Larsen JT, et al. Evolving changes in disease biomarkers and risk of early progression in smoldering multiple myeloma. Blood Cancer J. 2016;6(7):e454.
17. Melton LJ III, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Bone Miner Res. 2004;19(1):25-30.
18. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjo¨ rkholm M, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;115(24):4991-4998.
19. Farr JN, Zhang W, Kumar SK, et al. Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2014;123(5):647-649.
20. Sigurdardottir EE, Turesson I, Lund SH, et al. The role of diagnosis and clinical follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on survival in multiple myeloma. JAMA Oncol. 2015;1(2):168-174.
21. Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(3): 177-186, e174.
22. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ III, et al. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition. Mayo Clin Proc. 2012;87(11):1071-1079.
23. Rögnvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies. Blood Cancer J. 2021 May 17;11(5):94.
24. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2018 Jan 11;131(2):163-173.
25. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(6):1684-1690.

Periferik T Hücreli Lenfomada Tedavi

Dr. Pervin Topçuoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Periferik T hücreli lenfoma (PTHL) tüm hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık % 10-15, agresif lenfomaların da yaklaşık % 20 sidir. Oldukça heterojen olup, dünya sağlık örgütü 2022 sınıflaması matur ve immatur T/NK lenfoması içerisİnde yer almaktadır. Görülme sıklığına göre (çoktan aza): Periferik T hücreli lenfoma, spesifiye edilemeyen (PTHL-NOS), Anaplastik büyük hücreli lenfoma, primer sistemik tip, Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma (AITHL), Ektrenodal NK/T hücreli lenfoma-nazal tip, Subkutanöz pannikulit benzeri T hücreli lenfoma, Enteropati eşlik eden T hücreli lenfoma, hepatosplenik T hücreli lenfoma. Bu yazıda en sık görülen PTHL-NOS'un tedavisi özetlenmektedir.

PTHL, NOS tüm PTHL ların yaklaşık % 30 udur. Sıklığı bulunan coğrafyaya ve farkında olmaya göre değişmektedir. Görülme yaşı ortanca 60 yıl olup, erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha sıktır.

Hastaların çoğu nodal ve/veya ektranodal hastalıkla gelir. Kemik iliği tutulumu yaklaşık % 20 olguda saptanır. Tanı anında hastaların çoğu evre III-IV dür. Ekstranodal olarak deri ve gastrointestinal tutulum en sıktır. Ancak akciğer, tükrük bezi ve santral sinir sistemi tutulumu da görülebilir.

Tedavi

İlk sıra tedavi

İlk sıra tedavide CD30 pozitifliği olup-olmaması önemlidir. CD30 demek için tümör hücrelerinin %10 ve fazlasının pozitif olması gerekir. Günümüzde ilk sıra tedavide önerilen Brentixumab vedotin+CHP tedavisidir.

CD30 negatif hastalarda ise genelde CHOP yerine CHOEP tedavisi veya alternatif olarak infüzyonel EPOCH ya da hyperCAVD gibi daha yoğun tedaviler önerilmektedir. Ancak hasta ileri yaşta ise CHOP tedavisi daha uygundur.

PTHL kötü prognozlu olduğu için konsolidatif kök hücre nakli veya radyoterapi verilebilir. Özellikle orta-yüksek veya yüksek uluslararası prognostik riske sahip PTHL, NOS olgularında 1. tam remisyonda otolog kök hücre nakli sağkalım üzerine anlamlı etkisi vardır. Ancak lokal hastalığı veya iyi risk özelliği olup, 1. tam yanıtlı hastalarda önerilmemektedir.

Nüks veya dirençli hastalıkta tedavi

Standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Var ise hasta bir klinik çalışmaya dahil edilmelidir. Hasta transplantasyon adayı ise geleneksel kemoterapi rejimleri verilebilir: ICE, DHAP, ESHAP, Tek ilaç gemcitabine, GDP gibi. Ya da yeni laçlar: Brentixumab vedotin almadı ise CD30+ PTHL da kullanılabilir. Pralitrexate PROPEL çalışmasında çok sıra tedavi almış toplam 115 hastaya verilmiştir. Toplam yanıt oranları %29 (%18 kısmi yanıt; %11 TY/teyit edilmemiş TY) Ortanca progresyonsuz sağkalım ortanca 3,5 ay ve toplam sağkalım 14 ay olarak saptanmıştır. Belinostat histon deasetilaz inhibitörüdür. BELIF çalışması 120 hasta değerlendirilmiş ve toplam yanıt oranları %26 (%11 tam yanıt) olarak bildirilmiştir. Diğer histon

deasetilaz inhibitörü romidepsin 130 hasta değerlendirilmiş olup, toplam yanıt oranları %25 (TY/TYu: %15)

Nüks/dirençli hastalarda diğer yeni ilaçlar ise: Duvelesib, Valemostat, MEDI-570, TTI-621, Cpi818, Ruxolitinib, Valgansiklovirli Nanatinostat. Bunlardan Duvelesib umut vaat eden ilaçtır ve Amerika NCCN kılavuzunda kategori 2A yer almaktadır. Medi-570 ise PTHL-foliküler tipte (CD4+) ve kutanöz T hücreli lenfomada etkindir. Valgansiklovirli Nanatinostat özellikle EBV+ T hücreli lenfomalarda faz I çalışması vardır. TTI-621 ise anti-CD47 kontrol noktası inhibitörüdür. Çalışmasında AITHL, MF ve Sezary sendromlu hastalar yer almaktadır. Duvelisib dışında diğer yeni çıkan ilaçlar ile tam yanıt oranlaır çok düşük veya yoktur.

Transplantasyon:

Otolog HKH nakli genelde 1.tam yanıtda konsolidatif ya da 2. tam veya kısmi yanıtta kurtarma tedavisi olarak önerilmektedir. Allojeneik HKHN ise nüks/dirençli hastalarda. Uzun dönem hastalık kontrolü sağlamaktadır.

Nüks/direçli hastalarda bortezomib, lenalidomide, bendamustin ve alisertib ile yapılan çalışmalar olmuştur. Bu çalışmalarda yalnızca bendamustin çalışmasında toplam yanıt oranları %50'lere ulaşmıştır. Günümüzde BITE lar ile yürüyen çalışmalar bulunmaktadır.

Sonuç

PTHL az görülen bir lenfoma ancak prognozu oldukça kötüdür. Nüks/dirençli hastalarda yeni ilaçlar ile kombinasyon az da olsa ümit vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopulos I, et al. Rita Alaggio 1, Catalina Amador 2, Ioannis Anagnostopoulos 3, -The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul; 36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2022 Mar; 33(3):288-298. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.002. Epub 2021 Dec 16.
3. Wudhikarn K, Bennani NN. How to Sequence Therapies in Peripheral T Cell Lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2021 Jul 2;22(9):74. doi: 10.1007/s11864-021-00873-w.
4. Pileri SA, Tabanelli V, Fiori S, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Future Treatment.
5. Cancers (Basel). 2021 Sep 9;13(18):4535. doi: 10.3390/cancers13184535.
6. Abeyakoon C, van der Weyden C, Harrop S, Advances in Frontline Management of Peripheral T-cell Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Jun;21(6):368-378. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.012. Epub 2021 Jan 22.
7. Stuver R, Epstein-Peterson ZD, Johnson WT, et al. Current Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma. Oncology (Williston Park). 2022 May 9;36(5):293-305. doi: 10.46883/2022.25920960.

Akut Myeloid Lösemide Hedefe Yönelik Tedaviler: Gelecek Nasıl Görünüyor?

Dr. Tuğba Hacıbekiroğlu
Sakarya Üniversitesi, Sakarya

Akut myeloid löseminin (AML) günümüz şartlarında, yeni tedavi ajanları bulunmasına rağmen allojeneik kök hücre nakli dışında halen küratif bir tedavisi yoktur. Hastalar genellikle 60-65 yaş aralığında başvuran yaşlı hasta popülasyonu olması dolayısıyla hastalık tedavi ve yönetimi oldukça zordur. Tanı konulmasının ardından tedavi kararımızı etkileyen en önemli faktörler hastanın risk grubu ve performans durumudur. Risk sınıflamasında ise en önemli etken hastanın genetik profilidir. Tesbit edilen sitogenetik anomaliler ve somatik mutasyonlar hastanın risk sınıflamasında, hedefe yönelik ajan seçiminde ve tedavi takibini yapabilmemizde oldukça önemli bir role sahiptir. Avrupa lösemi ağı'nın (ELN) 2022 risk sınıflamasına göre FLT3-ITD, TP53, ASXL1, RUNX1, EZH2, SF3B1 gibi somatik mutasyonların ve t(9,11), t(6,9), t(9,22), t(8,16), kompleks karyotip ve monozomal karyotip gibi genetik translokasyonların AML hastalarını orta ve yüksek risk sınıfına soktuğu ifade edilmiştir. Risk sınıflamasında iyi risk grubunda olmayanlar için tedavi planı indüksiyon, remisyon elde edilmesiyle konsolidasyon ve akabinde uyumlu vericisi var ve nakil için uygunsa allogeneik kök hücre nakline taşımaktır. Genetik mutasyonlar bu risk sınıflamamıza yardımcı olurken, aynı zamanda konvansiyonel kemoterapinin yanına uygun hedefi barındırması durumunda hedefe yönelik tedavi ajanlarının eklenmesine vesile olmaktadır. Yani tümör hücresini ne kadar yakından tanıyor ve kimliklendirebiliyorsak, tedavide de o denli başarılı olacağımızı zaman içinde göstermiş bulunmaktayız.

AML de hedefe yönelik yeni tedavi ajanlarını irdeleyecek olursak karşımıza şimdilik başlıca 5 tedavi hedefinin çıktığını görmekteyiz (Tablo 1).

Tablo 1

FLT3	***IDH***	***BCL-2***	***CD33***	***Hhp***
Midostaurin (Tip 1)	***İvosidenib (IDH1 inh.)***	***Venetoclax***	***Gemtuzumab Ozogamisin***	***Glasdegib***
Sorafenib *(Tip 2)*	Enasidenib *(IDH2 inh.)*			
Gilteritinib *(Tip 1)*				
Quizartinib *(Tip 2)*				
Crenolanib *(Tip 1)*				

FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3, IDH:İzositrat dehidrogenaz BCL-2: B-cell lymphoma 2,
CD33: "Cluster of Differantiation 33, Hhp: Hengehog proteini

Hedefe yönelik bu tedavi ajanları AML tedavisinde birtakım klinik çalışmalar sonucunda onaylanmış ilaçlardır. Kullanım endikasyonları yeni tanı ya da relaps/refrakter hastalık olmak üzere değişiklik göstermektedir (Tablo 2).

Tüm hedefe yönelik yeni tedavi ajanların kullanımında ne zaman, hani ajanı, nasıl (tek?, kombine?) kullanacağımız ve de yan etki yönetimini iyi yapabilmemiz halinde hastalarımızın sağkalım sürelerinin eskiye nazaran oldukça uzamış olduğu çalışmalarda görülmektedir.

Tablo 2

İLAÇ	*ENDİKASYON*	*DOZ/ KULLANIM YOLU*	*ONAY*	*KLİNİK ÇALIŞMA*
Midostaurin (Rydapt)	***Yeni tanı FLT3 mutasyonu olan hastalarda intensif tedavilerle kombinasyonda***	***50 mg 2X1 Oral***	***FDA, EMA***	***RATIFY (Faz 3)***
Gemtuzumab Ozogamisin (*Mylotarg*)	Yeni tanı ve R/R hastalarda CD33 pozitifliğinde, intensif tedavilerle kombinasyonda	3mg/m2 IV	FDA,EMA (sadece yeni tanı)	ALFA-0701 (Faz 3)
CPX-351 (*Vyxeos*)	Yeni tanı tedavi ilişkili, sekonder AML	İndüksiyon: lipozomal Daunorubisin 44mg/m2 + cytarabin 100mg/m2 Konsolidasyon: Daunorubisin 29mg/m2, cytarabin 65 mg/m2 IV	FDA, EMA	Faz 3
Venetoclax (*Venclyxto*)	Yeni tanı yaşlı hastalarda hipometile edici ajanlarla kombinasyon	400 mg/gün (Ramp up) Oral	FDA	VİALE-A VİALE-C (Faz 3)
Glasdegib *(Daurismo)*	Yeni tanı yaşlı hastalarda düşük doz sitozin arabinozid kombinasyonu	100 mg/gün Oral	FDA, EMA	BRIGHT AML- 1003 (Faz 2)
CC-486 *(Onureg)*	Nakile uygun olmayan, tam remisyondaki hastalarda idame tedavi olarak	Oral hipometile edici ajan	FDA	QUAZAR AML-001 (Faz 3)
Enasidenib *(İdhifa)*	R/R hastalarda IDH2 mutasyonu olanlarda monoterapi	100 mg/gün Oral	FDA	Faz 1/2
İvosidenib *(Tibsovo)*	Yeni tanı veya R/R yaşlı ve IDH1 mutasyonu olanlarda monoterapi	500 mg/gün Oral	FDA	Faz 1b
Gilteritinib (*Xospata*)	R/R hastalarda monoterapi	120 mg/ gün Oral	FDA, EMA	ADMİRAL (Faz 3)

Midostaurin

FLT3 mutasyonları, FLT3 transmembran reseptör kinazın yapısal aktivasyonuna neden olarak proliferasyonu teşvik eder ve diferansiyasyonu engeller. FLT3 mutasyonları %37 oranı ile AML' de en sık karşımıza çıkan mutasyondur. İki sınıfa ayrılır. FLT3-ITD mutasyonları AML hastalarının%30'unda, FLT3-TKD mutasyonları ise 7% sinde görülür. Midostaurin Tip 1 FLT3 inhibitörüdür. Faz 3 RATİFY çalışması ile daunorubisin + sitarabin indüksiyon tedavisine eklenerek plasebo ile karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) sürelerini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiş, 4 yıllık OS Midostaurin kolunda %51.4, plasebo kolunda %44,3 olarak bulunmuştur. Yeni tanı FLT3 mutasyonu olan hastalarda intensif tedavilerle kombinasyonda 50 mg 2x1 oral yolla kullanımına FDA ve EMA onayını bu çalıma ile almıştır.

Gemtuzumab ozogamisin

CD33 hedefli ve kalikeamisin ilaç konjugatlı bir monoklonal antikordur. Blastik hücre yüzeyindeki CD33 antijenine bağlanıp endositoz yolu ile içeri alındıktan sonra kalikeamisinin serbestleşip, DNA çift sarmalını bozarak, hücrenin apopitoza gitmesine neden olur. Fransız ALFA-0701 çalışması ile 7+3 indüksiyon tedavisine eklenmesi sonucu 2 yıllık EFS %40.8, OS %53.2 anlamlı olarak eklenmeyen koldan üstün bulunmuştur. Çalışmalarda NPM1 mutanlarda etkinliğinin yüksek olması Gemtuzumab Ozogamisinin (GO) iyi risk gruplarında daha iyi çalışan bir ajan olduğunu düşündürtmektedir.

CPX-351

Lipozomal sitarabin ve daunorubisinin 5:1 kombinasyon ürünüdür. 24 saat üzerinde salınım gösterir. Özellikle sekonder AML, tedavi ilişkili AML ve MDS transforme AML hastalarında etkili olduğu gösterilen ilacın faz 3 klinik çalışmasında genel yanıt oranı %47.7, 7+3 indüksiyon kolunda %33.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada %34 hasta kök hücre nakline taşınabilmiş ve transplant sonrası CPX-351 kolunda sonuçların diğer kola oranla daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Venetoclax

Kanser hücresinde BCL-2 inhibisyonu yaparak apopitozu hızlandıran bir ajan olan venetoclax (VEN) başta KLL olmak üzere özellikle B hücreli malignitelerde geniş yer bulmuş bir ajandır. AML hastalarında önce R/R hasta grubunda kullanılan fakat daha sonra yaşlı, nakil adayı olmayan hastalarda 1. Basamak tedavide hipometile edici ajanlar (HMA) veya düşük doz sitarabin (LDAC) ile kombine edilerek kullanımı onaylanan venetoclax sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. VİALE-A faz 3 klinik çalışmasında venetoclaxın azasitidin (AZA) kombinasyonu ile plasebo kombinasyonu karşılaştırılmış ve AZA kombinasyonunda OS 14.7 vs 9.6 ay, tam yanıt (CR) oranları %36.7 vs %17.9 olarak VEN+AZA kolunda anlamlı yüksek bulunmuştur. VEN+ HMA kombinasyonunun intensif kemoterapilerle kafa kafaya karşılaştıran bir çalışma yoktur. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada desitabin + VEN ın intensif kemoterapi ile karşılaştırmasında CR ve relaps oranlarının desitabin+VEN kolunda daha iyi, genel sağkalımın da daha uzun olduğu gösterilmiştir.

Glasdegib

Yeni tanı yaşlı hastalarda LDAC ile kombinasyonu şeklinde onaylanan oral bir ajan olan glasdegib bir hedgehog protein inhibitörüdür. BRİGHT AML-1003 çalışmasında LDAC ile kombinasyonu tek başına LDAC kolu ile karşılaştırılmış ve kombinasyon kolunda ortalama sağkalım 8.8 ay bulunurken diğer kolda bu 4.9 ay olarak bulunmuştur. Bunun yanında belirtilmelidirki; VEN+HMA, VEN+LDAC ve glasdegib+LDAC

kombinasyonlarının kafa kafaya karşılaştırmalı bir çalışması henüz yoktur.

İvosidenib

IDH1 mutasyonu olan yeni tanı veya R/R yaşlı AML hastalarında monoterapi olarak kullanılan oral bir ajandır. Faz 1b çalışmasında CR %21.6, ORR %41.6 olarak bulunmuştur. Yakın zamanda ivosidenib + AZA kombinasyonunu plasebo+AZA kombinasyonu ile karşılaştırmasında (AGİLE çalışması) ivo+AZA kolunda EFS ve OS anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve FDA tarafından yaşlı, nakil adayı olmayan yeni tanı hastalarda kullanımı onaylanmıştır.

Enasidenib

IDH2 inhibitörü olan bu ajanın FDA tarafından R/R hastalarda monoterapi olarak kullanılması onaylanmıştır. Oral bir ajan olan evasidenibin faz1/2 çalışmasında ORR %40.3, median OS 9.3 ay olarak bulunmuştur.

Gilteritinib

FLT3-ITD ve FLT3-TKD mutasyonlarının ikisine de etkili Tip 1 FLT3 inhibitörüdür. FDA ve EMA tarafından R/R hastalarda monoterapi olarak onay almış, oral bir tedavi ajanıdır. ADMİRAL Faz 3 çalışmasında kurtarma tedavileri ile yapılan karşılaştırmada gilteritinib kolunda CR %34 vs %15.4, median OS 9.3 ay vs 5.6 ay olarak üstün bulunmuştur. Çalışmada daha önce başka bir Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKI) kullanan hastalarda CR %58, OS 7.8 ay olarak bulunmuştur. Yani bir TKI sonrasında etkili olabildiğini göstermiştir.

CC-486

Oral hipometile edici ajan olan CC-486, nakile uygun olmayan hastalarda intensif tedavi sonrası idame tedavide onay almış bir ajandır. QUAZAR AML-001 Faz 3 çalışmasında plasebo ile karşılaştırmasında median OS 24.7 ay vs 14.8 ay, EFS 10.2 ay vs 4.8 ay olarak CC-486 kolunda anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çocukluk Çağı Lösemilerinde Ne Zaman Genetik Yatkınlık Düşünelim?

Dr. Turan Bayhan
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %10'unda genetik yatkınlık olduğu tahmin edilmektedir. Genetik yatkınlığa neden olan bir çok gen mutasyonu gösterilse de bu mutasyonların çoğunda fenotipik bir bulgu olmamaktadır. Çocukluk çağında en sık görülen kanser türü olan lösemilerde de genetik yatkınlık, riskli hastalarda araştırılması gereken bir sorundur. Genetik yatkınlığın nedeninin gösterilmesinin hem hastanın tedavisi ve izleminde hem ailesine gerekli önerilerin verilmesinde hem de kanser biyolojisinin anlaşılmasında faydaları olacaktır. Eğer bir hastada kansere genetik yatkınlık varsa ilaç toksisiteleri de daha fazla görülebilir. Bu tipte genetik alt yapısı olan hastaların ilaç dozlarında modifikasyona gidilebilir. İkincil kanserlerin gelişmesi açısından hastalar daha dikkatli izlenebilir. Kanser riski artmış akrabalarına tarama önerilerinde bulunulabilir. Ancak çocukluk çağı kanserlerinde kansere genetik yatkınlığı olan bireylerin yaklaşık %50'si atlanmaktadır. Bu durumun en önemli nedeni hastaların genetik yatkınlık açısından araştırılmasının öneminin göz ardı edilmesi ve gerekli yönlendirmenin yapılmamasıdır. Genetik yatkınlık sadece aile öyküsü ile değerlendirilmemeli ve hastanın eşlik eden klinik bulgularına göre karar verilmelidir. Zhang ve arkadaşları 2015 yılında 1120 kanser tanılı çocuk ile yaptıkları çalışmalarında tüm hastaların %8.5'inde patojenik (veya muhtemelen patojenik) eşey hücre hattı (*germline*) mutasyonu tespit etmişlerdir. Lösemi tanılı hastalarda ise mutasyon sıklığını %4.4 bulmuşlardır ve hastaların çoğunda aile hikayesi gösterilememiştir. Jongmans ve arkadaşları 2016 yılında çocukluk çağı kanser hastalarının tıbbi genetikçilere genetik yatkınlığın araştırılması için yönlendirilmesinde kullanılabilecek bir sorgulama anketi yayınlamışlardır. Bu sorgulama aracı çocukluk çağı lösemileri için de kullanılabilmektedir. Beş başlıktan oluşan sorgulamada şu başlıklar bulunmaktadır:

1. Ailede kanser öyküsü.
2. Çocukluk çağında nadir görülen ve genetik yatkınlıkla ilişkisi bilinen bazı kanserlerin varlığı (düşük hipodiploidili akut lenfoblastik lösemi gibi).
3. Bir çocukta iki farklı kanserin (aynı zamanda veya farklı zamanlarda) görülmesi.
4. Kanser tanılı çocukta doğuştan anomalilerin veya özel belirtilerin (zihinsel gerilik, immün yetmezlik, sitopeni gibi) bulunması.
5. Kanser tanılı çocukta çok fazla kemoterapi toksisitesi görülmesi.

Lösemi tanılı çocuk hastalarda bu kriterlerden herhangi birinin saptanması halinde hasta tıbbi genetik kliniklerine yönlendirilmelidir. Bu sorgulamadaki kriterler temel alınarak lösemi tanılı çocuk hastalarda kansere genetik yatkınlık aşağıdaki adımlarla değerlendirilmelidir:

Aile öyküsü: Bu başlıkta sorgulanması gereken ölçütler şunlardır: Akraba evliliği, ailede başka çocukluk çağı kanseri, benzer tip kanser, birinci derece akrabada <45 yaşta bir kanser, iki veya daha fazla ikinci derece akrabada <45 yaşta kanser (ailenin aynı tarafında) varlığı.

Çocukluk çağında ailesel yatkınlığı düşündürecek kanserler: Bu başlıkta genel olarak çocukluk çağında nadir ve sendromlara has solid kanserler bulunmaktadır. Ancak juvenil myelomonositik lösemi ve düşük hipodiploidili akutlenfoblastik lösemi varlığında hastalar ailevi kanser sendromları açısından araştırılmalıdır.

Çoklu birincil tümörlerden etkilenen çocuklar: İki veya daha fazla aynı veya farklı zamanda gelişen kanser varlığında kalıtsal kansere yatkınlık düşünülebilir. Ancak tedaviye ikincil kanserler bu grupta değildir. Kemoterapiye ikincil lösemiler genelde tedaviden 3 yıl, radyoterapiye ikincil tümörler tedaviden 10 yıl sonra gelişir.

Çocuklarda kanser sendromlarını telkin eden spesifik özellikler: Doğuştan anomaliler, yüz dismorfizmi, zeka geriliği, büyüme anomalileri (aşırı büyüme veya büyüme geriliği), cilt lezyonları, hematolojik anomaliler ve immün yetmezlik varlığı genetik yatkınlık açısından ileri araştırmayı gerektirir.

Artmış tedavi toksisitesi: DNA tamir bozuklukları ve immün yetmezlik durumunda standart doz tedavi ile ağır komplikasyonlar gelişebilir.

Sonuç olarak lösemi tanılı hastalarda tüm bilgiler toplanmalı ve kansere genetik yatkınlıktan şüphelenildiğinde hastalar tıbbi genetikçiler ile beraber değerlendirilmelidir.

Gen Tedavisinde Yenilikler

Dr. Turgut Ulutin
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Eksik ya da hatalı protein üretimine neden olan bozuk gen taşıyan hücreye, normal genetik materyalin transfer edilmesine gen tedavisi denir. Gen tedavisi, genel anlamda, bir hastalığı tedavi etmek ya da en azından bir hastanın klinik durumunu iyileştirmek amacıyla kullanılır. Gen tedavisi, hastalıkları nukleotid düzeyinde tedavi etmeyi amaçlar. Temel amaç, hedef hücrelere taşıyıcı bir vektör aracılığı ile terapötik geni aktarmaktır. Gen tedavisinin en yaygın biçimi, mutasyona uğramış bir genin fonksiyonunun düzenlenmesi için belirsiz bir genomik bölgeye fonksiyonel genlerin bir vektör aracılığıyla eklenmesidir

Gen tedavisi fikri ilk defa 1970 yılında, retrovirüslerin RNA'ları üzerinde çalışan, Martine Cline tarafından ortaya konmuştur. Çalışması sırasında virüslerin genetik materyallerini konak hücre genomuna aktardığını keşfederek, hücrelere gen transfer işlemlerini gerçekleştirmek için virüslerin aracı olarak kullanılabileceklerini belirtmiştir. İl kez insanda Cline tarafından 1982 yılında talesemi hastalığında denenmeye başlayan gen tedavisi, artık klinik bir uygulama olarak kabul edilmektedir. Bu alandaki gelişmeler oldukça hızlı ilerleyerek gen tedavisi ilaçlarının üretilmesine de olanak sağlamıştır. Örneğin kanser tedavisinde ve lipoprotein lipaz eksikliğinin tedavisinde kullanımı onaylanan ilaçların yanı sıra, Leber'in konjenital amorozisi (LCA) ve hemofili hastaları için de ilaçlar üretilmiştir. Daha sonra 1990 yılında ciddi kombine immün yetmezlik (SCID) hastalığında Michael Blaese ve William French Anderson tarafından ADA geni taşıyan retrovirus vektörü ile yapılmış gen tedavisi uygulamaları sonucunda iki çocuğun tam olarak tedavisi sağlanmıştır.

İnsan gen tedavisinin biyolojisi çok karmaşıktır ve hala net olarak anlaşılamamıştır. Gen tedavisinin başarısı genetik, bioinformatik, moleküler biyoloji tekniklerdeki gelişmelere bağlıdır. Gen tedavisi kliniklerde yaygınlaşmadan önce genetik hastalıkların mekanizması iyice incelenmeli, uygun ve güvenli gen aktarma teknikleri geliştirilmelidir. Gen tedavisinde sağlıklı geni hücrelere vermek ve gen hasarlarını onarmak için bir kaç yöntem kullanılır. Bunlar, Çinko parmak veya homolog rekombinasyon yoluyla yapılan diğer gen tedavisi yaklaşımlarında ise doğrudan mutasyon düzeltilmesi yapılır. Bilim insanları, kistik fibrozis, hemofili, musküler distrofi ve orak hücreli anemi gibi tek gen hastalıklarına daha fazla odaklanmış durumdadır.

Gen tedavisi çalışmalarının çoğu, belli başlı ortak basamaklardan oluşur:

Hastalığa neden olan genin belirlenmesi.

Sağlam genin klonlanması,

Uygun bir vektör seçimi veya gen kümesinin (gen kasetleri) düzenlenmesi,

Genin hedeflenen hücrelere transferi ve protein ifadesinin sağlanması,

İşlenmiş hücrenin seçimi ve hastaya nakli (in vitro gen tedavisi durumunda),

Olası yan etkilerin belirlenmesi.

Gen tedavisinde yenilikler nelerdir? Sorusunun cevabı bizleri yeni nesil genom düzenleme "Genom Editing" (Gen Düzenlenmesi)tekniklerine götürür. Gen düzenlenmesi DNA'nın

canlı bir organizmanın genomuna eklendiği, silindiği, modifiye edildiği veya yer değiştirildiği bir tür genetik mühendisliğidir. Bu kavramları açacak olursak:

Gen tedavisinde yeni nesil düzenlemeler dizi spesifik nükleazlar aracılığı ile yapılır. Hedeflenen genom dizisinin düzenlenmesi başlıca iki yolla olmaktadır. Bunlardan birincisi viral tabanlı genom düzenlenmesi ki burada rekombinant Adeno Aracılı Virüsler (rAAV)'lar kullanılır, diğeri ve en yeni olanları nükleaz tabanlı genom düzenlenmesidir ki bunlar da:

1- Çinko Parmak Nükleazlar (Zinc Finger Nucleses=ZFNs)

2- TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases)

3- CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/ CRISPR-associated endonuclease 9)

Dizi spesifik nükleazlar (ZFN, TALEN ve CRISPR) tıp, moleküler biyoloji, biyoteknoloji gibi alanlarda son 3-4 yıldır yaygın olarak kullanılmaya başlanılan yeni nesil genom düzenleme araçlarıdır. Bu nükleazlar DNA kesim (restriction) enzimlerine benzer şekilde, genomda düzenleme yapılmak istenen bölgede DNA'yı çift iplikli olarak keserler. Oluşan bu çift iplik kesikleri, hücrenin DNA tamir mekanizmaları olan HR (Homologous Recombination = Homolog Rekombinasyon) ya da NHEJ (Non-Homologous End Joining= Homolog Olmayan Uçların Birleşmesi) yoluyla tamir edilirken, hücre tarafından hangi tamir mekanizmasının kullanıldığına bağlı olarak genomda farklı modifikasyonlar meydana gelir.

ZFN'ler (Zinc Finger Nucleases)

ZFN'ler (Zinc Finger Nucleases) kullanıcının genomda modifiye etmek istediği bölgeye göre dizayn edilen ilk dizi spesifik nükleazlardır. ZFN'ler DNA'ya spesifik olarak bağlanan bir domain (binding= bağlanma domaini) ve bir nükleaz (cleavage=kesim) domaini olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. DNA'ya spesifik olarak bağlanan kısım ZF (Zinc Finger) proteinlerden oluşur (Samanta ve ark. 2016). Her ZF birimi 30 amino asit içerir ve bu amino asitler bir adet çinko atomuna bağlıdır. Zinc finger proteinler ββα yapısıyla katlanmıştır. α helix yüzeyinde bazı spesifik pozisyonlarda bulunan amino asitler ZF proteinlerin DNA ile spesifik interaksiyonunu sağlamaktadır. F o k I, Flavobacteriumokeanokoites bakterisinden izole edilen bir kesim enzimidir. Zinc finger dizisi ile kombine edilmiş bu enzimin çift iplik kesiği oluşturabilmesi için dimerize (tıpkı bir makas gibi) olması gerekir. Bu nedenle ZF protein dizisinin bir monomeri çift iplikli DNA'ya üstten bağlanırken diğer monomer aralarında 5-7 bp açıklık olacak şekilde alttan bağlanır ve dimer oluşturur. Böylece bu alt ve üst iplikten bağlanan ZF proteinleri arasında kalan bölgede (ki burası hedef bölge olarak seçilmiştir.

TALEN'ler (Transcription Activator Like Effector Nucleases)

Dizi spesifik nükleaz ailesinin ikinci üyesi olan TALEN sistemi ZFN sistemine bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (Joung ve ark. 2013). TALEN sistemi de ZFN sistemi gibi bir DNA bağlanma domaini ve FokI DNA kesim domaininden oluşmaktadır (Budhagatapalli ve ark. 2015). TALEN sisteminde DNA'ya bağlanmayı sağlayan TAL efektörleri ilk olarak bir bitki patojeni olan Xanthomonas bakterisinin türlerinde keşfedilmişlerdir (Boch ve ark. 2009; Moscou ve ark. 2009). Enfeksiyon sırasında Xanthomonas türüne ait bakteriler transkripsiyon aktivatör benzeri (Transcription Activator-Like = TAL) efektörleri (seçici olarak DNA/proteinlere bağlanan ve onların biyolojik aktivitelerini düzenleyen küçük moleküller) hücresine göndermekte

ve bu efektörler spesifik gen promotorlarına bağlanarak bu genleri aktive etmektedirler. Genom modifikasyonu aracı olarak kullanılan TALEN'ler, her biri farklı bir nükleotidi tanıyıp bağlanan TALE protein dizisi ve FokI endonükleazının birleştirilmesiyle oluşturulmuştur (Pattanayak ve ark. 2014). Her ne kadar TALEN sisteminin spesifikliği oldukça yüksek olsa da TALEN kullanılarak genom düzenlemede hedef-dışı mutasyonların olabileceği rapor edilmiştir.

CRISPR'lar (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

Kullanıma başlanmasıyla genom mühendisliği çalışmalarını oldukça hızlandırarak bitki biyoteknolojisinde çığır açan CRISPR'ların çalışma prensibi RNA aracılı nükleazlara dayanır (Bortesi ve ark. 2015). En yaygın kullanılan sistem, Streptococcus pyogenes 'de keşfedilen CRISPR/Cas9 sistemidir (Rani ve ark. 2016). CRISPR sistemi bakteri ve arkelerin kendi genomlarını korumaya yönelik bağışıklık sistemlerinin bir parçasıdır. Bu sistem yabancı DNA'yı sekansına bağlı olarak keserek, bakteri ve arkeleri istilacı nükleik asitlerden (virüsler gibi) korur (Jinek ve ark. 2012). Mikroorganizmalardaki orijinal CRISPR sisteminde Cas9 proteinine rehberlik eden crRNA ve tracrRNA olmak üzere iki CRISPR RNA'sı bulunur. Genom düzenlemede kullanılan yeniden programlanmış CRISPR sisteminde ise crRNA'nın 3' bölgesi ile tracrRNA'nın 5' ucunun birleştirilmesiyle meydana getirilen sgRNA (single guide RNA) olarak adlandırılan tek bir RNA söz konusudur (Bortesi ve ark., 2015). Bu sayede CRISPR teknolojisinden yararlanmak için Cas9 olarak adlandırılan DNA endonükleaz ve genomda hangi bölge hedeflenecekse ona göre dizayn edilen 20 nükleotidlik bir RNA dizisi yeterli olmaktadır. Sistemin bu iki elemanının DNA'daki hedef bölgeye bağlanıp bir protein (Cas 9) – RNA (SgRNA) – DNA (genomik DNA) kompleksi oluşturmasıyla hedef bölgede çift iplik kesikleri meydana gelir (Fichtner ve ark. 2014). Hedef bölgenin tanınması ve Cas9/sgRNA kompleksinin DNA üzerinde kesim yapabilmesi için tek ön koşul hedef bölgenin 3' ucunda PAM ismi ile adlandırılmış bir NGG sekansının bulunmasının gerekliliğidir (Gasiunas ve ark. 2012)

ZFN, TALEN ve CRISPR sistemlerinin karşılaştırılması

CRISPR ile kıyaslandığında, ZFN ve TALEN' leri dizayn etmek ve hazırlamak hem zor hem zaman alıcıdır (Fichtner ve ark. 2014). Özellikle ZFN konstraktlarının manipüle edilmelerinin zor ve pahalı olması bitkiler dâhil birçok organizmada kullanımını kısıtlamıştır. TALEN'lerin oluşturulması ZFN'lere kıyasla kolay olmakla birlikte, yine de deneyim istemektedir (Ma ve ark. 2016). CRISPR ile birden fazla sgRNA kullanılarak eş zamanlı olarak genomda birden fazla gen hedeflenebilir (multiplex genome engineering). CRISPR sistemi DNA metilasyonuna duyarsız olduğu için epigenetik regülasyon altındaki genomik bölgeler de düzenlenebilir (Lowder ve ark. 2015).

Gen tedavisinde yenilikler bu kadar hızlı bir şekilde ilerlerken bir yandan da bu konu ile ilgili etik sorular ve sorunlar gündeme gelmektedir..

Gen tedavisinde düzenleyici ajanların listesi uzadıkça bu ürünler hematolojik bozuk-

luklarda da yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bahsettiğimiz gibi gen manipulasyonu ile ilgili mekanizmalar çeşitlidir ve değişik hücre kaynaklarını kullanabildikleri gibi hem viral vektör ve hemde nukleaz temelli hedeflenmiş yaklaşımlar kullanılabilir. Gen editing denilen kavram kan bileşenleri tedavisi ve testinede önemli katkılarda bulunmaktadır. Bu durum nadir kan gruplarıyla ilgili trasfüzyon çalışmaları içinde önemlidir. Yakın tarihte Amerika Gıda ve ilaç Administrasyonunun (FDA) hematolojik bozukluklarla ilgili geni gen tedavisi ajanlarına onay verdiğini görüyoruz. Gen tedavisi çalışmalarında kullanılan viral vektörlerin özellikle hemoglobinopatiler ve hemofili üzerine yoğunlaştığı anlaşılmaktadır. Hematopoietik sistem gen tedavisi araştırmaları için dominant bir alan olarak ön plana çıkmaktadır.

Bu durum hücrelerin kolay koleksiyonu , exvivo kültür, manipülasyon, reinfüzyona bağlıdır. Hematolojik bozukluklar ve kanserle ilgili klinik gen tedavisi çalışmalarının %70'inin onay aldığı görülmektedir. Hücresel veya immün tedavileri kullanan hematolojik olmayan indikasyonlar için bile başlangıç materyali genellikle hematopoietik stem hücreler ve progenitor hücreler , mesenkimal stromal hücreler, pluripotent kök hücrelerce uyarılan periferal kan hücreleri gibi hematopoietik bileşenlerden elde edilmektedir.

Hematolojik hastalıklar için gen tedavisinin kilometre taşlarına baktığımızda 3 kilometre taşının ön planda olduğunu görüyoruz.

1- Hematopoietik kök hücre transplantasyonda gen replasman tedavisi

2- Viral vektörler kullanarak gen supplemantation tedavisi

3- Nukleaz basılı genom düzenleme .

Hematolojik koşullarda uygulanan gen tedavisi örnekleri arasınaa Hemoglobinopatiler, Hemofili , hematolojik malignansiler, Primer immun yetersizlik , Kalıtsal Kemik İliği Yetersizliği Sendromu sayılabilir.

Gen tedavisinin gelecekte öne çıkan alanları transfizyon tıbbi ve kan merkezleri olarak görülmektedir. Kan ürünlerinin kullanımı, kan bileşenlerinin sentezi ve test edilmesi önem taşıdığı gibi hücresel tedavi için kan merkezleri imalat atölyeleri gibi değerlendirilmektedir.

Kaynaklar

Boch J., Scholze H., Schornack S., Landgraf A., Hahn S., Kay S., Lahaye T., Nickstadt A. and Bonas U., 2009. Breaking the Code of DNA Binding Specificity of TAL-Type III Effectors. Science, 326(5959):1509-1912

Bortesi L. and Fischer R., 2015. The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. Biotechnology Advances, 33(1):41-52

Budhagatapalli N., Rutten T., Gurushidze M., Kumlehn J. and Hensel G., 2015. Targeted Modification of Gene Function Exploiting Homology-Directed Repair of TALENMediated Double-Strand Breaks in Barley. G3-Genes Genomes Genetics, 5(9):18571863

Fichtner F., Castellanos R.U. and Ulker B., 2014. Precision genetic modifications: a new era in molecular biology and crop improvement. Planta, 239(4):921-39

Gasiunas G., Barrangou R., Horvath P. and Siksnys V., 2012. Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109(39):E2579-E86

Jinek M., Chylinski K., Fonfara I., Hauer M., Doudna J.A. and Charpentier E., 2012. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. Science, 337(6096):816-821

Joung J.K. and Sander J.D., 2013. INNOVATION TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 14(1):49-55

Lowder L.G., Zhang D.W., Baltes N.J., Paul J.W., Tang X., Zheng X.L., Voytas D.F., Hsieh T.F., Zhang Y. and Qi Y., 2015. A CRISPR/ Cas9 Toolbox for Multiplexed Plant Genome Editing and Transcriptional Regulation. Plant Physiology, 169(2):971-985 (DOI: 10.1104/pp.15.00636)

Ma X.L., Zhu QL., Chen Y.L. and Liu Y.G., 2016. CRISPR/Cas9 Platforms for Genome Editing in Plants: Developments and Applications. Molecular Plant 9(7):961-74

Pattanayak V., Guilinger J.P. and Liu D.R., 2014. Determining the Specificities of TALENs, Cas9, and Other Genome-Editing Enzymes. Use of CRISPR/Cas9, ZFNS, and TALENs in Generating Site-Specific Genome Alterations. Methods in Enzymology, 546:47-78

Rani R., Yadav P., Barbadikar K.M., Baliyan N., Malhotra E.V., Singh B.K., Kumar A. and Singh D., 2016. CRISPR/Cas9: a promising way to exploit genetic variation in plants. Biotechnology Letters, 38(12):1991-2006 (DOI: 10.1007/s10529-016-2195-z)

Samanta MK., Dey A. and Gayen S., 2016. CRISPR/Cas9: an advanced tool for editing plant genomes. Transgenic Research, 25(5):561-73

Hasta Kan Yönetimi Türkiye'de Nasıl Uygulanabilir? Hematoloğun HKY'deki Rolü Nedir?

Dr. Türker Çetin
Memorial Hastanesi, Ankara

Modern Hasta Kan Yönetimi (HKY) kavramı, cerrahi ve cerrahi olmayan ortamda hastanın kendi kanını yönetme ve korumaya yönelik kanıta dayalı, multidisipliner, multimodal bir yaklaşımdır1,2. Daha geniş tanımıyla HKY, transfüzyona gereksinimi olabilecek hastalarda, eritrosit kitlesini (hemoglobin konsantrasyonunu) korumak, kan kaybını en aza indirmek, hastanın varsa anemiye fizyolojik toleransını optimal seviyeye getirmek ve alternatifleri göz önünde bulundurarak, uygun olduğunda transfüzyon uygulamak için kanıta dayalı çeşitli tıbbi ve cerrahi kavramların zamanında uygulanmasını sağlayan multidisipliner bir yaklaşımdır.

HKY uygun endikasyonlar ve transfüzyon eşikleri ile hastaların değerlendirilmesi, kan kaybını en aza indirme ve hastanın hemoglobinini mümkün olduğunca optimize etme dahil olmak üzere, transfüzyon tedavisinde karar vermenin tüm yönlerini kapsar. Aslında HKY, kan bileşenlerinin transfüzyonundan ziyade hastanın klinik sonuçlarına odaklanmaktadır. Hastanın dolaşımındaki kanını yönetmek başlıca Hematoloji uzmanlığının konusudur ve tüm uzmanlık alanlarında çalışanlar da, HKY konusunda bilgi sahibi ise, bunu kabul edecektir.

Bilimsel çalışmaların verilerine dayanarak daha iyi hasta bakım sonuçları elde edildiğinden, Dünya Sağlık Örgütü 2010 yılından beri HKY sisteminin üye ülkelerce kurulmasını teşvik etmekte ve hastaların bakımının bu ilkelere göre yapılmasını önermektedir3. Bu bağlamda, HKY ilkeleri birtakım ülkelerde uygulanmaya başlamıştır ve her yıl bu ülkelere yenileri eklenmektedir. Ülkemizde de, bakım standardı olarak HKY ilkelerinin nasıl uygulanabileceğine ilişkin 2019-2022 yılları arasında yürütülen "Türkiye'de Kan Transfüzyonu Yönetim Sisteminin Geliştirilmesi için Teknik Yardım" projesi kapsamında, HKY uygulamalarının tüm ülke çapında uygulanması için izlenecek yol haritasını belirlemek amacıyla "Ulusal Hasta Kan Yönetimi Stratejisi" ve "Ulusal Hasta Kan Yönetimi Eylem Planı" rehberleri4 hazırlanmıştır. Plan hazırlanırken dünyanın farklı bölgelerinde yer alan ve HKY programlarını farklı düzeylerde uygulayan ülkelerin planlarından ilham alınmıştır. Ancak Türkiye'de, ulusal düzeyde transfüzyon zincirinin her aşamasını aynı anda dahil edecek bir programın uygulanması kararlaştırılmıştır. Bu nedenle, hazırlanan plan bu alanda tek olma özelliği taşımaktadır. Çok ayrıntılı yazılmış ulusal strateji ve eylem planını incelemeniz önerilir. Ulusal çapta HKY uygulanması için yetkili otorite olan Sağlık Bakanlığı olmazsa olmazdır, ancak kendi merkezinizde zaman kaybetmemek ve şimdiden ulusal değişime hazır olmak için aşağıda özetlenen önerileri dikkate almanızda yarar vardır:

1. HKY konusunda farkındalık oluşturun

HKY kavramı, ilgili tüm paydaşlara (doktorlar, hemşireler, hastalar, hastane yöneticileri) anlatılmalıdır. İletişim paydaşların farklı ihtiyaçlarına göre uyarlanmış olmalıdır. Öncelik transfüzyona en sık başvuran klinisyenlere verilmelidir. İlk olarak, HKY ilkelerine göre tedavi edildiğinde hastanın sonuçlarını nasıl etkilediği sorusu yanıtlanmalıdır5-8. Çok sayıda çalışma ile üç temel HKY ilkesinin uygulanmasıyla olumsuz hasta sonuçlarının önemli ölçüde azaldığı açıkça gösterilmiştir.

Anemi ve kan kaybından kaynaklanan olumsuz sonuçlara ilişkin mevcut bilgiler ve aynı zamanda allojenik kan bileşenlerinin transfüzyonundan kaynaklanan tüm potansiyel istenmeyen reaksiyonlar (enfeksiyöz, immünolojik, akut, gecikmiş) hakkında bilgi ve etkili eğitim HKY'nin daha hızlı yayılması ve uygulanması için eşit derecede önemlidir.

Öne çıkarılabilecek çarpıcı HKY argümanları şunlar olabilir:

- Tedavi edilmeyen preoperatif anemi nedeniyle hastaların uğrayabileceği olası zararlar,
- Proaktif kanama yönetimine gösterilen dikkat eksikliği,
- Sıklıkla alışkanlığa dayanan kan istemleri ve
- münferit kliniklerin kıyaslama veya güncel literatürle karşılaştırma yoluyla elde edilmiş sık ve yüksek transfüzyon oranları.

Acil bir değişim için diğer önemli sebepler şunlardır:

- Transfüzyonla ilişkili maliyetlerin artması,
- Kan ile bulaşan yeni veya tekrar ortaya çıkan patojenler, hastalık bulaşı ve
- Artan morbidite, mortalite ve sıklıkla transfüzyonla ilişkilendirilen sınırlı etkinlik.

HKY ile ilgili soruları içeren anemi veya koagülasyon bozukluğu yönetimine yönelik bilgilendirilmiş onam sürecinin cerrahlar ve anestezistler için ameliyat öncesi kontrol listesine eklenmesi; lisans ve uzmanlık öğrencileri için HKY müfredatı oluşturulması da bir öncelik duygusu yaratmaya yardımcı olur9-12. Hastane yönetimi ve klinisyenler, farkındalık oluşturmada bir hematoloğun görev almasını yeğleyeceklerdir. Hematoloji uzmanı olmayan merkezlerden de bu konuda yardım talebi gelebilir.

2. HKY alt yapısını oluşturun

HKY ekibi, başkanlarının hematolog olması tercih edilen hastane transfüzyon komitesi tarafından kurulmalı veya bu komite ile birleştirilmeli ya da en azından komite tarafından desteklenmelidir. HKY ekibinin alt yapısının oluşturulmasında ilk adım hematolog tarafından atılmalı veya bir üyesi olarak onun tarafından desteklenmelidir. Ekip, kuruluşunu takiben çevresinde bir öncelik duygusu oluşturmaya çalışmalı ve değişim için kendi hedeflerini belirlemelidir. Kan ve kan bileşenlerinin kullanımı ile ilgili tüm verilere HKY ekibi tarafından erişilebilmelidir; bilişim teknolojileri (BT) departmanından profesyonel veri yönetimi için teknik destek gereklidir.

Başarılı bir ekip çalışması için hastane yöneticilerinin desteği ve hatta yönetimin ekip içinde temsil edilmesi önemlidir. Her şeyden önce, sadece değişikliği yönetmek yeterli değildir. Ekip çalışması ve liderlik başarının ön koşuludur. Değişime öncülük etmek için, iş unvanı, uzmanlık, itibar gibi çeşitli özellikte, etkili insanlardan oluşan bir grubun oluşturulması gerekmektedir. İlgili tüm uzmanlık alanlarının ve meslekların dahil edilmesini sağlamak ve temel paydaşların yerleşik direncini azaltmak için HKY grubu, hastaların risk altında olduğu çeşitli klinik uzmanlıkları, kurumsal kalite yöneticilerini ve transfüzyon merkezi sorumlusunu içermelidir. Güçlü liderliğe sahip olmayan bir HKY grubu, eylemsizlik ve HKY uygulamasına karşı direnişin üstesinden gelmek için gerekli güce sahip olmayacaktır13.

HKY multidisipliner bir kavram olduğundan, liderler ve ekip üyeleri farklı departmanlardan, profesyonel gruplardan ve hiyerarşik düzeylerden olmalıdır. HKY süreçlerinde, ön planda yer alan cerrahların desteği olmadan perioperatif HKY'nin uygulanmasında başarıya ulaşmak zordur. Multidisipliner ekiplerin etkisi çoğu zaman yetersiz takım içi iletişim nedeniyle sınırlı kalmaktadır. HKY ekibinin potansiyel zayıflıkları mümkün olan en kısa sürede belirlenmeli ve düzeltilmelidir. Perioperatif HKY senaryoları, HKY hakkında eğitimli anestezistler, cerrahlar ve gerekirse yoğun bakım uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından yönetilebilir. Gerek duyulan noktalarda hematologlar, gastroenterologlar, nefrologlar, onkologlar ve transfüzyon merkezi sorumlusu destek sağlayacaktır.

HKY sisteminin kurulmasının önündeki yapısal açıklar ve engeller şunlardır:

- İlgili paydaş gruplarında HKY farkındalığının olmaması
- Tıp fakültelerinde ve hemşirelik yüksek okullarında transfüzyon lisans ve HKY eğitimi eksikliği,
- Doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık personeli için lisansüstü HKY eğitimi eksikliği,
- Hasta eğitimi eksikliği,
- Anemi, kanama ve transfüzyon riskleri hakkında kamuoyunun bilgi eksikliği,
- Risk altındaki popülasyonda aneminin sağlık sonuçları üzerindeki etkisine dair araştırma ve bilgi eksikliği.
- HKY uygulamalarına öncelik vermeyen sağlık sektörü,
- Sağlık hizmeti sağlayıcılarının HKY uygulamalarına yönelik motivasyon eksikliği,
- Yatış öncesi ve yatış aşaması arasında multidisipliner hasta bakımı eksikliği,
- HKY ile ilgilenen klinisyenler için teşvik eksikliği,
- Sürekli bir HKY kıyaslama, analiz ve raporlama sisteminin eksikliği,
- HKY uygulamalarının hastanede kalite sürecinin değerlendirilmesinin bir parçası olmaması.

Bu ekibin üyeleri değişimi kapsayan çözümler ortaya koymalı, amaca ulaşmak ve zorlukların üstesinden gelmek için çalışma arkadaşlarıyla birlikte (multidisipliner) çalışmalıdır.

3. Kıyaslama ve raporlama sistemlerini oluşturun

Sağlık ihtiyaçlarını değerlendirmek, eğilimleri tespit etmek, sağlığı iyileştirmeye ve etkilerini ölçmeye yönelik faaliyetleri belirlemek, planlamak veya ayarlamak için sürekli olarak veri elde edilmelidir. Hasta merkezli bir sağlık sisteminde, temel olarak yapı ve sürecin kalitesi sonuç kalitesini belirler. HKY ekibi oluşturarak HKY ilkelerini uygulamaya başladıktan sonra, bu uygulamaların hasta bakım kalitesini artırmada ne kadar etkin olduğunu belirlemek için, birtakım parametrelerin izlenmesi önerilmektedir. Gerçek sonuçları ölçmek için kullanılan parametreler mortalite, morbidite, yaşam kalitesi, geri kabul ve yeniden ameliyat oranları, ortalama hastanede kalış süresi ve hasta memnuniyetini içerir. Hasta sonuçla-

rının değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki parametrelerin izlenmesi uygun olacaktır:

- Temel kilit performans göstergeleri:
  - Transfüzyon oranı (TO): Tanımlanmış bir hasta kohortunda transfüzyon yapılan hastaların yüzdesi
  - Transfüzyon indeksi (Tİ): Tanımlanmış bir hasta kohortunda transfüzyon yapılan hasta başına ortalama ünite sayısı
  - Başvuru anında anemi oranı (AO): Anemik hastaların yüzdesi
- Gelişmiş kilit performans göstergeleri
  - Anemi oranı, kabulde ve taburcu olduğunda
  - Elektif cerrahi öncesi anemi oranı
  - İntraoperatif kan kaybı
  - Perioperatif toplam kan kaybı (tercihen 5. günde)
  - Tek ünite eritrosit transfüzyonunun oranı
  - Ortalama eritrosit konsantresi transfüzyon eşik değerleri ve hedefleri
  - Ortalama trombosit konsantresi transfüzyon eşik değerleri ve hedefleri
  - Ortalama taze donmuş plazma transfüzyon eşik değerleri ve hedefleri [uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) / viskoelastik testler (VET)]
  - Belirli ameliyat türleri sırasında antifibrinolitik ilaçların (traneksamik asit) kullanımı
  - Antitrombotik ilaçların perioperatif yönetimi
  - Bazı cerrahi tiplerinde topikal hemostatik ajanların kullanım oranı
  - Elektif cerrahi operasyonlarda otolog kan transfüzyon kullanımı oranı

HKY uygulamaları başladıktan sonra bu parametrelerin sürekli olarak elde edilerek geçmişle ve diğer merkezlerle kıyaslamasını yapmak uygulamanın etkinliği hakkında bize bilgi verecek ve uygulamada aksayan noktaları belirleyerek iyileştirme yapmamıza kılavuzluk edecektir. Hastane yöneticilerinin sorumlu olduğu en önemli HKY yapılanması, sürekli bir kıyaslama ve raporlama sistemini uygulamaya koymasıdır. Multidisipliner HKY ekibi, böyle bir sistem tarafından üretilen verileri sürekli olarak kullanacaktır.

Tam teşekküllü bir HKY kıyaslama ve raporlama sisteminde transfüzyon verileri; demografik veriler, hasta sonuçları verileri ve departman/hekim performans verileri gibi çeşitli alanlardaki verilerle bağlantılıdır. Bu verilerin çoğu tipik olarak veri koruma düzenlemelerine tabi olduğundan, uygun anonimleştirme gereklidir. Sürecin en başından itibaren, veri toplama ve gizlilik koruma önlemlerinin yanı sıra yönetimin ilgili talimatları ve yasal gereklilikler de dikkate alınmalıdır. Bunların kıyaslama sürecinin tüm paydaşlarına iletilmesi ve belgelenmesi gerekir. Bu konu, genellikle hukuk departmanı, etik komite/iç inceleme kurulu ve doktor performans verileri ile ilgili olarak insan kaynakları departmanından destek ve girdi gerektirir.

4. Uygulama ile kısa vadede elde edilen sonuçlarınızı paylaşın

Motivasyonu en fazla artıran şey başarıdır. Bununla birlikte, davranıştaki (yaklaşımdaki) değişim zaman alır ve HKY uygulaması gibi karmaşık projeler, başarılacak kısa vadeli hedefler yoksa, ivme kaybetme riski altındadır. Kısa vadeli kazanımlar üretmek, HKY uygulamasının sadece devam ettirilmesiyle kalmayıp, aynı zamanda personel tarafından tamamlanma şansını da arttırmaktadır. Kısa vadeli kazanımlar, modalite türüne bağlı olarak 3 ila 12 ay gibi makul bir zaman dilimi içinde uygulanması gereken kısa vadeli hedefler anlamına gelir. Kısa vadeli modaliteler düşük maliyetli, anlaşılması kolay, birçok kişi tarafından görülebilir ve düşük başarısızlık ihtimali olduğunda etkilidir. Bu modaliteler, HKY kavramının bir parçası olmalı; HKY'yi eleştirenlerin katkısı olmaksızın uygulanmalı ve sonuçları belirgin olmalıdır. En kolay olanı ile başlanması önerilir. Hedeflere ulaşmaya yardımcı olan çalışanlar ödüllendirilmelidir. Kısacası, kolay hedeflerin uygulanamaması HKY girişiminin tamamını sekteye uğratabilir.

Etkili kısa vadeli kazanım stratejilerinin özellikleri14:

- Ölçülebilirlik- Muğlak ve tutarsız olmamalıdır.
- Görünürlük- İnsanlar değişim çabasını doğrulamak için ilerlemenin gerçek kanıtlarını görmelidir.
- Zamanında olmak- İdeal olarak ilk sonuçlar üç ay içinde görünmelidir (kısmi veya aşamalı sonuçlar da geçerlidir).
- Paydaşlar için önem- Paydaşların çoğunluğu için değerli olduğundan emin olunmalıdır.
- Durumla ilgili olmak- Ders çıkarılacak yararlı bilgiler sağlarlar.

Kolay kazanımlar için önerilen HKY yöntemleri şunlardır15:

- Gereksiz laboratuvar testleri ve kan örneklerinden kaçınmak için test istem programlarının gözden geçirilerek optimize edilmesi,
- Flebotomi miktarının azaltılması (mikro örnekleme, azaltılmış laboratuvar testi sayısı),
- Tek ünite stratejisi kullanılarak transfüzyon indeksinin azaltılması,
- Preoperatif anemiyi veya kanama diyatezini zamanında tespit etmek için kan sayımının, demir durumunun ve kanamaya eğilimin (anamnez, VET, vb) kontrol edilmesi,
- Kıyaslama için kan kaybının hesaplanması,
- Kan kullanımının sürekli izlenmesi için bir transfüzyon veri tabanının oluşturulması,
- Gereksiz transfüzyonları önlemek için kısıtlayıcı transfüzyon eşiklerinin kullanılması,
- Perioperatif kan kaybını azaltmak için antifibrinolitik kullanılması,
- Perioperatif normoterminin sürdürülmesi.

Kaynaklar

1. Gombotz H, Zacharowski K, Spahn DR. Patient Blood Management: Georg Thieme Verlag Stuttgart-New york; 2016.
2. Goodnough LT, Shander A. Blood management. ArchPatholLab Med. 2007;131(5):695-701
3. WHA. 63.12- Sixty-Third World Health Assembly, Agenda item 11.17, 21 May 2010- Availability, safety and quality of blood products 2010. https://www.who.int/publications/i/item/WHA63.12
4. Ulusal strateji ve eylem planı; Ulusal Hasta Kan Yönetimi Stratejisi - Ulusal Hasta Kan Yönetimi Eylem Planı https://hastakanyonetimi.saglik.gov.tr/Content/ListIndex/?id=27
5. Leahy MF, Roberts H, Mukhtar SA, Farmer S, Tovey J, Jewlachow V, et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. Transfusion. 2014;54(4):1133-45.
6. Shander A, Javidroozi M, Perelman S, Puzio T, Lobel G. From bloodless surgery to patient blood management. MtSinai J Med. 2012;79(1):56-65.
7. Farmer SL, Trentino K, Hofmann A, Semmens J, Mukhtah SA, Prosser G, et al. A Programmatic Approach to Patient Blood Management – reducing transfusions and improving patient outcomes. The Open Anesthesiology Journal. 2015;9:1-11.
8. Meybohm P, Fischer D, Geisen C, Müller MM, Weber CF, Herrmann E, et al.Ann Surg. 2016.
9. Kotze A, Carter LA, Scally AJ. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. British Journal of Anaesthesia.2012;108(6):943-52.
10. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. Transfusion. 2007;47(8):1468-80.
11. Carrascal Y, Maroto L, Rey J, Arevalo A, Arroyo J, Echevarria JR, et al. Impact of preoperative anemia on cardiac surgery in octogenarians. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10(2):249-55.
12. Patel MS, Carson JL. Anemia in the preoperative patient. MedClinNorth Am. 2009;93(5):1095-104. 148. Reed MJ, Lone N, Walsh TS. Resuscitation of the trauma patient: tell me a trigger for early haemostatic resuscitation please! Crit Care. 2011;15(2):126.
13. Van Dam KO, S. Daily work contexts and resistance to organisational change: The role of leader-member exchange, developement climate, and change process. Applied Psychology: An Internal Review. 2008;57(2):313-34.
14. Kotter JP, Schlesinger LA. Choosing strategies for change. Harvard business review. 1979;57(2):106-14.
15. Supporting Patient Blood Management in the EU; A pratical implementation guide for hospital. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/2017_eupbm_ hospitals_en.pdf

Young EHA Tanıtımı

Dr. Umut Yılmaz
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul

Bu konuşmada Avrupa Hematoloji Derneği'ne (EHA) bağlı, kariyerinin erken döneminde olan kan bilimcilere yönelik falliyet gösteren YoungEHA alt komitesinin tanıtımı yapılacaktır.

Alt başlıklar içinde:

1- Araştırma bursları (Research grants)

2- Online eğitim programları

3- Avrupa içi yer değişikliği bursu (Mobilization grant)

4- Hematolojide Klinik Araştırma Eğitim Programı (CRTH)

5- Hematolojide Temel Bilim Araştırmaları Eğitim Programı (TRTH)

6- EHA masterclass programı

7- EHA board sınavı

8- Lighting the flame (tıp öğrencisi/dahiliye asistanlarına yönelik hematoloji promosyon programı)

9- EHA research meetings

Ayrıca YoungEHA'nın en büyük bursu olan Advanced Research Grant 2022 kazananı Dr. Özgen Deniz ve 2021-22 CRTH programını tamamlamış Uzm. Dr. Semih Başçı bu imkanlardan faydalanan bir temel bilimci ve klinik hematolog olarak kürsüye davet edilecek ve tecrübelerini aktaracaklardır.

Konuşmanın son bölümünde EHA grantleri ve eğitim programlarını Türkiye'de organize ve kordine edecek, hematolojiyle ilgilenen temel bilimciler, hemapatologlar ve klinik hematologlar arasındaki iletişimi sağlayacak bir EHA Grant kurulunun oluşturulması planından bahsedilecektir.

Transplant İlişkili Trombotik Mikroanjiopati Tanı ve Tedavisi

Dr. Ümit Yavuz Malkan
Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Transplant ilişkili trombotik mikroanjiopati (TA-TMA), daha önceden kemik iliği nakli nefropatisi olarak bilinen, endotel hasarının neden olduğu hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Bildirilen TA-TMA insidansı büyük farklılıklar gösterir. Önceki çalışmalar %0,5-%64 arasında bir insidans bildirirken (1), daha güncel çalışmalar %2-%39 arasında değişen bir insidans bildirmiştir (2-4). Bu geniş çeşitlilik, TA-TMA için farklı tanımların kullanılması ve hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonların dahil edilmesiyle açıklanabilir.

Patogenez ve risk faktörleri: TA-TMA'nın patogenezi, endotel hasarına neden olan kalsinörin inhibitörleri, kemoterapi, graft-versus-host hastalığı (GVHH), tüm vücut ışınlaması, enfeksiyonlar, alternatif kompleman yolunun anormallikleri ile ilişkilidir (5-7). Bazı çalışmalar TA-TMA'nın GVHH'nın "endotelyal" bir tezahürü olabileceğini öne sürmüştür (8, 9). TA-TMA gelişimi için ileri yaş, kadın cinsiyet, ilerlemiş primer kanser, ilişkisiz donör nakilleri, yüksek doz busulfan hazırlama rejimi, insan lökosit antijeni (HLA) uyumsuzluğu, miyeloablatif olmayan nakiller, total vücut ışınlaması, kalsinörin inhibitörleri kullanımı, mTOR inhibitörlerinin kalsinörin inhibitörleriyle beraber kullanımı, akut GVHH ve enfeksiyon dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (10-14).

Klinik Bulgular: TA-TMA genellikle HKHN sonrasındaki ilk 100 gün içinde gelişir ancak bazı hastalarda daha geç başlayabilir (15). Hastalar tipik olarak trombositopeni, yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyesi, periferik kan yaymasında şistositlerin varlığı ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile başvururlar. Serum haptoglobini genellikle düşüktür ancak bazı hastalarda normal veya yüksek olabilir. Böbrek belirtileri, serum kreatinin konsantrasyonunda akut veya subakut bir artış ve tam idrar tahlilinde saptanabilen değişken proteinüri ve/veya hematüridir. Hipertansiyon sıklıkla mevcuttur.

TA-TMA, hafif, kendi kendini sınırlayan bir formdan, sıklıkla ölümle sonuçlanan şiddetli, kontrolsüz hastalığa kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Hastalık şiddetindeki bu varyasyonun nedenleri belirsizdir, ancak bu durum alıcı ve donör ile ilişkili faktörler veya enfeksiyonlar gibi tetikleyici olaylarla ilgili olabilir. Hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı genellikle devam etse de çoğu hastada hematolojik anormallikler sonunda düzelir (16). Bazı hastalar son dönem böbrek hastalığına ilerler. Diğer hastalarda pulmoner hipertansiyon, poliserozit, gastrointestinal semptomlar ve merkezi sinir sistemi hasarı dahil olmak üzere çoklu organ tutulumu gelişebilir (17, 18).

TA-TMA'nın Değerlendirilmesi: Pek çok nakil merkezi, HKHN alıcılarını TA-TMA açısından rutin olarak taramaktadır. Bazı merkezler, HKHN'den sonraki ilk birkaç ay boyunca kan basıncını, hemoglobin düzeyini, trombosit sayısını, serum LDH düzeyini ve idrar tahlilini haftada bir veya iki kez izlemektedir.

TA-TMA'dan ne zaman şüphelenmeli? Yüksek serum LDH seviyesi, yüksek serum kreatinin (veya tahmini GFR'de [eGFR] azalma), yeni başlayan veya artan proteinüri, kalsinörin inhibitörü ve glukokortikoid tedavisinden beklenenle orantısız hipertansiyon veya aşırı hacim yüklenmesi (örn. ≥3 antihipertansif ilaç gerektiren), serum hemoglobin ve trombosit sayısını korumak için daha önce ihtiyaç duyulandan daha fazla transfüzyon desteği şeklinde

özetlenebilecek klinik durumlarından bir veya daha fazlasıyla başvuran HKHN alıcılarında TA-TMA tanısından şüphelenilmelidir.

İlk laboratuvar testleri: TA-TMA olduğundan şüphelenilen hastalarda, tam kan sayımı ve trombosit sayımı periferik kan yayması, kan takrolimus (veya siklosporin) konsantrasyonunun ölçümü (bu ajanları alan hastalarda), LDH ve haptoglobin dahil olmak üzere hemoliz serum belirteçleri, serum kompleman testi (C3, C4, CH50) ve çözünür C5b-9 seviyesi, ADAMTS13 aktivite ve inhibitör testi, edinilmiş trombotik trombositopenik purpura (TTP) olasılığını dışlamak için, idrar sedimentinin incelenmesi ve tam idrar tahlili, spot idrar protein-kreatinin oranı (veya idrar mikroalbümin-kreatinin oranı), kan adenovirüs, BK virus ve sitomegalovirüs viral yükleri laboratuvar testlerini istemek gerekir.

TA-TMA Teşhisi: TA-TMA tanısı genellikle karakteristik klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına dayalı olarak konur. Farklı tanı kriterleri önerilmiş olmasına rağmen, TA-TMA'nın tek tip olarak kabul edilmiş tanımları yoktur (19-21). Çoğu tanımlama, yüksek serum LDH seviyesi, periferik kan yaymasında şistositlerin varlığı, hemoglobin konsantrasyonunda azalma, trombositopeni (trombosit sayısı <50.000/mikroL veya önceki sayımlara göre ≥ yüzde 50 azalma), serum haptoglobinde azalma, negatif coombs testilerinin bir kombinasyonunu içerir. Klinik bulgulara dayanarak tanının kesin olmadığı durumlarda, böbrek biyopsisi TA-TMA tanısını koymak için yardımcı olabilir. Trombositopeni varlığı, böbrek biyopsisi yapma ihtimalini sınırlayabilir. Böbreğin histolojik incelemesinde, nekrotizan arteriolar, glomerüler lezyonlar, intraglomerüler ve renal arteriolar trombüs görülmesi mezanjiolizi ortaya koymaktadır.

TA-TMA tedavisi: TA-TMA tedavisine yönelik en uygun yaklaşım net değildir. Tedavi büyük ölçüde destekleyici tedavidir ve uygun şekilde hipertansiyon ve transfüzyon desteğinin yönetimine odaklanır. Hafif hastalığı olan hastalar ayakta tedavi ortamında tedavi edilebilir, ancak daha şiddetli hastalığı olan hastaların genellikle hastaneye yatması gerekir. Şiddetli vakalarda diyaliz ile böbrek replasman tedavisi gerekebilir.

Genel destekleyici önlemler: Hastanın klinik durumuna bağlı olarak aşağıdaki genel destekleyici önlemler uygundur:

1) Hipertansiyon yönetimi: TA-TMA ile ilişkili hipertansiyonu olan hastalar, kan basıncını kontrol etmek için antihipertansif ajanlar almalıdır. TA-TMA'lı hastalar için optimal antihipertansif ajan belirsizdir. Proteinürisi olan hastalarda, diyabetik olmayan KBH'li hastalarda bu ajanların faydasını gösteren çalışmalara dayanarak, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı tercih edilmektedir.

2) Sorumlu tedavi ajanlarının kesilmesi: Allojenik HKHN alıcıları genellikle GVHH profilaksisi için bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin) ve/veya sirolimus alır. Bu ajanlar TA-TMA için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Bu ajanların kesilmesinin TA-TMA'lı hastalar için açıkça yararlı olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmadığından, kalsinörin inhibitörleri ve/veya sirolimus rutin olarak kesilmemektedir. Ayrıca, kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesi GVHH riskini artırabilir. Bununla birlikte, akut böbrek hasarı ile başvuran hastalarda, GVHH veya enfeksiyon gibi TA-TMA için altta yatan bir neden yoksa ve serumda kalsinörin inhibitör düzeyleri beklenenden yüksek ise, bazı klinisyenler kalsinörin inhibitörlerini ve/veya sirolimusu kesmeyi veya dozlarını azaltmayı düşünebilirler. Eğer kalsinörin inhibitörleri ve/veya sirolimus kesilir ise, yerine mikofenolat mofetil ve ek olarak bazı durumlarda glukokortikoidlerin verilmesi tercih edilebilir. Alternatif olarak basiliksimab gibi interlökin 2 reseptör antagonistleri de tedavi seçeneği olabilir.

3) Diyaliz: Diyaliz, diüretiklere yanıt vermeyen aşırı sıvı yüklenmesi, tıbbi tedaviye dirençli hiperkalemi veya metabolik asidoz ve üremi dahil olmak üzere bilinen standart endikasyonlar için yapılır.

4) Şiddetli hastalık için ek tedaviler: Genel destekleyici önlemlere rağmen ilerleyen böbrek, kardiyak veya pulmoner tutulumu olan şiddetli TA-TMA'lı hastalarda, potansiyel terapötik seçenekler arasında rituksimab, ekulizumab ve defibrotid yer alır. Etkinliklerini destekleyen kanıtlar çoğunlukla küçük gözlemsel çalışmalarla sınırlıdır ve bu ajanların kullanımı vaka bazında değerlendirilmelidir. Kompleman aktivasyonu kanıtı olan (örneğin düşük serum C3, C4 veya CH50 seviyesi veya yüksek çözünür C5b-9) çoklu organ tutulumu olan şiddetli, ilerleyici TA-TMA'lı hastalarda ekulizumab tercih edilmelidir. Primer olarak böbrek tutulumu olan ve kompleman aktivasyonu kanıtı olmayan hastalarda rituksimab öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır. Ekulizumab veya rituksimab'a yanıt vermeyen hastalarda defibrotid kullanımı değerlendirilmelidir. CD20'ye yönelik bir monoklonal antikor olan Rituximab, edinilmiş TTP'nin tedavisinde sıklıkla kullanılır. Küçük vaka serilerinde, rituksimab tedavisinin TA-TMA'lı hastalarda remisyona neden olabileceği gösterilmiştir (22). Rituksimab haftalık 375 mg/m2 dört doz olarak uygulanmalıdır. C5 kompleman bileşenine karşı yönlendirilmiş bir monoklonal antikor olan ekulizumabın, kompleman aracılı trombotik mikroanjiyopatili hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, ekulizumab'ın TA-TMA'lı seçilmiş hastalarda yararlı olabileceğini düşündürmektedir (23, 24). TA-TMA'lı hastalarda ekulizumab'ın dozlanması ve uygulanması, kompleman aracılı trombotik mikroanjiyopatili hastalardakine benzerdir. Pediatrik yaş grubunda yer alan, TA-TMA açısından yüksek riskli ve çoklu organ hasarı olan, HKHN alıcısı, ekulizumab ile tedavi edilen 64 hastanın sonuçlarına göre ortanca 11 ekulizumab dozu ile hastaların TA-TMA klinik tablosu ortanca 66 günde iyileşmiştir ve ekulizumab tedavisi güvenli bir şekilde kesilebilmiştir (23). Bu hasta grubundaki nakil sonrası 1-yıllık sağkalım %66 iken, aynı klinik özelliklerde olan ve ekulizumab tedavisi almayan hasta grubundaki oran yalnızca %17 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da ekulizumab'ın erişkin TA-TMA hastalarındaki faydası gösterilmiştir (24, 25). Defibrotid, şiddetli hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun tedavisi için onaylanmış tek sarmallı bir oligodeoksiribonükleotittir. TA-TMA'lı 12 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, defibrotidin erken kullanımı ile hastaların yaklaşık yarısında tam yanıt elde edilmiştir (26). Edinilmiş TTP'li hastalarda görülen faydalı yanıtın aksine, TA-TMA gelişen hastalarda plazma değişiminin kullanımını destekleyen kesin veri yoktur (15, 27). Seçilmiş TA-TMA hastalarında plazma değişim uygulaması ile yüz güldürü sonuçlar elde edilememiştir (28, 29).

Hastalığın İzlemi: TA-TMA'lı hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir. Tedavinin

etkinliğini değerlendirmek ve TMA'nın klinik seyrini izlemek için genellikle hemoglobin düzeyini, trombosit sayısını, serum LDH düzeyini ve serum kreatininini takip etmek gerekir. Bununla birlikte tedaviye yanıtın göstergesi olarak açıkça kanıtlanmış hiçbir belirteç yoktur. Trombosit sayısında ve/veya hemoglobin seviyesinde artış, LDH seviyesinde azalma, eritrosit veya trombosit transfüzyonu ihtiyacında azalma ve böbrek fonksiyonlarının düzelmesi TA-TMA'nın iyileşme belirtileri olarak yorumlanabilir.

Prognoz: TA-TMA sıklıkla %50-60 gibi yüksek bir ölüm oranıyla kötü bir prognoza sahiptir (30, 31). Bu yüksek mortalitenin kesin nedeni belirsizdir, ancak birden fazla organı (böbrek, akciğer veya kalp) içeren endotel hasarının doğrudan komplikasyonları ve/veya akut GVHH ve enfeksiyonun komplikasyonları ile ilgili olabilir. Trombotik mikroanjiyopatinin iyileşmesi, daha düşük ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (31). TA-TMA'da kötü prognozu öngören faktörler arasında yaş >18, akraba-dışı veya haploidentik donör kullanımı, şistosit sayısı (her alan başına >5 ila 10) ve böbrek tutulumu yer alır (10, 12, 15, 30)

Kaynaklar

1. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. Transfusion. 2004;44(2):294-304.
2. Hingorani S, Pao E, Stevenson P, Schoch G, Laskin BL, Gooley T, et al. Changes in Glomerular Filtration Rate and Impact on Long-Term Survival among Adults after Hematopoietic Cell Transplantation: A Prospective Cohort Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(6):866-73.
3. Ye Y, Zheng W, Wang J, Hu Y, Luo Y, Tan Y, et al. Risk and prognostic factors of transplantation-associated thrombotic microangiopathy in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a nested case control study. Hematol Oncol. 2017; 35(4):821-7.
4. García-Martín P, Alarcón-Payer C, López-Fernández E, Moratalla L, Romero A, Sainz J, et al. Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy in Patients Treated With Sirolimus and Cyclosporine as Salvage Therapy for Graft-Versus-Host Disease. Ann Pharmacother. 2015;49(9):986-94.
5. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. Kidney Int. 2006;69(3):430-5.
6. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, McDonald GB, Alpers CE, Hingorani SR. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(2):345-53.
7. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumaran TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2013;122(12):2003-7.
8. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. Best Pract Res Clin Haematol. 2008;21(2):139-48.
9. Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Nakayama K, Yamaguchi H, Tsuruoka S. Renal Thrombotic Microangiopathy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Involvement of Chronic Graft-Versus-Host Disease. Kidney Int Rep. 2018;3(3):743-7.
10. Uderzo C, Bonanomi S, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, Morreale G, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation. 2006;82(5):638-44.
11. Shimoni A, Yeshurun M, Hardan I, Avigdor A, Ben-Bassat I, Nagler A. Thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning: the incidence is not reduced. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2004;10(7):484-93.
12. Cutler C, Henry NL, Magee C, Li S, Kim HT, Alyea E, et al. Sirolimus and thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2005;11(7):551-7.
13. Sarkodee-Adoo C, Sotirescu D, Sensenbrenner L, Rapoport AP, Cottler-Fox M, Tricot G, et al. Thrombotic microangiopathy in blood and marrow transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine A. Transfusion. 2003;43(1):78-84.
14. Ye Y, Zheng W, Wang J, Hu Y, Luo Y, Tan Y, et al. Risk and prognostic factors of transplantation-associated thrombotic microangiopathy in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a nested case control study. Hematological oncology. 2017;35(4):821-7.
15. Ruutu T, Hermans J, Niederwieser D, Gratwohl A, Kiehl M, Volin L, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic stem cell transplantation: a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). British journal of haematology. 2002;118(4):1112-9.
16. Kang SH, Park HS, Sun IO, Choi SR, Chung BH, Choi BS, et al. Changes in renal function in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: single-center experience. Clinical nephrology. 2012;77(3):225-30.
17. Lerner D, Dandoy C, Hirsch R, Laskin B, Davies S, Jodele S. Pericardial effusion in pediatric SCT recipients with thrombotic microangiopathy. Bone marrow transplantation. 2014;49(6):862-3.
18. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, Nishida T, Iida H, Kohno A, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. Bone marrow transplantation. 2009;44(1):43-9.
19. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. haematologica. 2007;92(1):95-100.
20. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biology of blood and marrow transplantation. 2005;11(8):571-5.
21. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. Blood reviews. 2015;29(3):191-204.
22. Marr H, McDonald E-J, Merriman E, Smith M, Mangos H, Stoddart C, et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. The New Zealand Medical Journal (Online). 2009;122(1292).
23. Jodele S, Dandoy CE, Lane A, Laskin BL, Teusink-Cross A, Myers KC, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with Ekulizumab. Blood. 2020;135(13):1049-57.
24. Rudoni J, Jan A, Hosing C, Aung F, Yeh J. Ekulizumab for transplant-associated thrombotic microangiopathy in adult allogeneic stem cell transplant recipients. European Journal of Haematology. 2018;101(3):389-98.
25. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen S, et al. Use of Ekulizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study from the SFGM-TC. Transplantation. 2015;99(9):1953-9.

26. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, Della Volpe A, Annaloro C, Tagliaferri E, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation. 2002; 29(6):542-3.
27. George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. Transfusion. 2004; 44(2):294-304.
28. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, Khoury JC, Pinkard SL, Carey PM, et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant–associated thrombotic microangiopathy? Transfusion. 2013; 53(3):661-7.
29. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. Transfusion and Apheresis Science. 2016; 54(2):181-90.
30. Martinez MT, Bucher C, Stussi G, Heim D, Buser A, Tsakiris D, et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. Bone marrow transplantation. 2005;36(11):993-1000.
31. Heybeli C, Sridharan M, Alkhateeb HB, Villasboas Bisneto JC, Buadi FK, Chen D, et al. Characteristics of late transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. American journal of hematology. 2020;95(10):1170-9.

Profilaksi Alan Hemofili Hastalarında Kanamanın Öngörülmesi Mümkün mü?

Dr. Yılmaz Ay
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Hemofili tedavisinde temel hedefler; kanamaların önlenmesi, eklem hasarı ile ilişkili uzun dönem komplikasyonların engellenmesi ve hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir (1,2,3). Kanamaları önlemek için hastaların ihtiyacı olan faktörün doz ve sıklığı bireysel farklılıklar göstermekte, hatta aynı hastanın gereksinimi zamanla değişebilmektedir. Bu nedenle standart doz profilaksi rejimlerinin hastaların hepsine optimal koruma sağlayamayacağı açıktır (4). Hastaların yaşam şekli, eklem sağlığı ve kanama fenotipi dikkate alınarak uygun faktör seviyelerinin sürdürülmesi ile hemofili bakımında temel hedeflere ulaşılmaya çalışılmaktadır.

Dip faktör düzeyi profilaksi etkililiğini belirleyen önemli bir parametredir. Ancak aynı dip faktör seviyesine sahip hastaların kanama fenotiplerinin değişken olduğu, hatta dip faktör düzeyi %3'ün üstünde olan bazı hastalarda kanama görülürken, %1'in altındakilerde ise kanama olmadığı saptanmıştır (5). Ek olarak, benzer faktör düzeyine sahip hastaların yıllık kanama sayılarının, dünya hemofili federasyon ortopedik skorlarının ve yıllık faktör tüketimlerinin farklı olabileceği belirtilmektedir (6). Benzer faktör seviyeleri olan hastaların kanama fenotiplerindeki bu değişkenlik koagülasyon sisteminin kompleks fizyolojisinden (çok sayıda prokoagülan ve antikoagülan faktörün birbirleriyle etkileşiminden) kaynaklanabilir.

Bütün bu değişkenlerine rağmen, faktör VIII seviyesinin %1'in altında kaldığı süre uzadıkça araya giren kanamalarda artış olduğunun gösterilmesi nedeniyle profilakside hedef dip faktör düzeyi genellikle %1'in üzeridir (7, 8). Faktör VIII'in yarılanma ömrü hastalar arasında büyük farklılık göstermekte ve bu da dip faktör seviyesini etkilemektedir (8).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; orta hemofili hastalarında kronik artropati gelişebildiğinin gösterilmesi, eklem hasarını önlemek için daha yüksek dip faktör düzeyinin (% >3-5) gerektiğine işaret etmektedir (9). Ancak, sadece daha yüksek dip faktör düzeyi hedeflenmesi hastaların eklem durumlarının, fiziksel aktivitelerinin, yaşam şekillerinin ve bireysel fizyolojik değişkenliklerinin göz ardı edilmesi anlamına gelmektedir. Günümüzde genel kabul görmüş yaklaşım, bireysel olarak bu değişkenlerin dikkate alınarak kişiye özgü profilaksi uygulamasıdır (3). Bireysel profilaksi rejiminin daha etkili olması için hastaların farmakokinetik parametrelerinin (dip ve pik faktör düzeyleri, güvenli alan, terapötik pencere gibi) belirlenmesi önem taşımaktadır (3,10). Faktör seviyesi % >15 olduğu süre uzadıkça kronik sinovite veya ağır fiziksel aktiviteye bağlı kanamalar büyük ölçüde engellenmektedir (3,11). Hafif fiziksel aktivitede %3- 5 faktör düzeyi yeterli iken, daha riskli egzersizlerde ise %5-15 faktör seviyeleri koruyucudur. Yoğun fiziksel aktivite için hedef faktör düzeyi %15- 30 ve majör cerrahi sonrası iyileşme döneminde hedef faktör düzeyi %30-50 olmalıdır (12). Yine de hangi faktör seviyesinde hala kanama olabileceği veya hangi faktör düzeyinde kanamanın kaçınılmaz olduğu bilinmemektedir (13). Hastaların farmakokinetik profiline göre uygulanan profilaksi belli dip faktör seviyesinin sürdürülmesine olanak sağlasa da farklı faktör düzeylerinde kanamaların değişken olması halen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Ek olarak, tek başına faktör VIII ölçümü diğer prohemorajik veya protrombotik faktörleri saptayamaması önemli bir eksikliktir. Profilaksi alan hastalarda klinik kanama fenotipi, dip faktör düzeyi, farmakokinetik profil ve global hemostaz testlerinin (trombin oluşum testi (TGA) ve tromboelastografi (TEG)) değerlendirildiği bir çalışmada; klinik kanama fenotipi

ve trombin oluşumu açısından %1 dip faktör seviyesinin %3'ten daha önemli olduğu gösterilmiştir (15).

Sonuç olarak, profilaksi alan hemofili hastalarında kanamaların tam olarak öngörülebilmesi mümkün olamasa da yukarıda belirtilen tüm etkenlerin dikkate alınarak hastaya özgü profilaksi modeli belirlenmesi araya giren kanamaları en aza indirecektir.

Kaynaklar

1. Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, Blatny J, Boban A, Cnossen M, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: rationale and general considerations. Res Pract Thromb Haemost 2018; 2:535–48.
2. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol 2020; 190:684–95.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd ed. Haemophilia 2020;001-158.
4. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. Blood Rev. 2021; 50:100852. doi: 10.1016/j.blre.2021.100852.
5. Ahnstro¨m J, Berntorp E, Lindvall K, Bjo¨orkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia 2004; 10:689–697.
6. Vyas S, Enockson C, Hernandez L, Valentino LA. Towards personalizing haemophilia care: using the Haemophilia Severity Score to assess 178 patients in a single institution. Haemophilia 2014; 20:9–14.
7. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2009; 7:413–20.
8. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, Fritsch S, Casey K, Spotts G, Ewenstein BM. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. J Thromb Haemost 2010;8:269–75.
9. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, Palmer B, Collins PW, Stephensen D, et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: the THUNDER study. Haemophilia 2019; 25:205–12.
10. Hazendonk H, van Moort I, Mathot RAA, Fijnvandraat K, Leebeek FWG, Collins PW, et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: what role can pharmacokinetics play? Blood Rev 2018; 32:265–71.
11. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. Haemophilia 2016; 22:514–20.
12. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. Haemophilia 2017;23: e170–9.
13. Fischer K, Berntorp E. Targeting factor replacement therapy in severe hemophilia: which level is important? Semin Thromb hemost. 2015; 41(8):860-863.
14. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med 1992; 232: 25–32.
15. Ay Y, Toret E, Gozmen S, Cubukcu D, Karapinar TH, Oymak Y, Vergin RC. Which tests can most effectively indicate the clinical phenotype of paediatric haemophilia patients with prophylaxis? Blood Coagul Fibrinolysis. 2021; 32(4): 259-265. doi: 10.1097/MBC.0000000000001028.

Adölesan Ve Genç Erişkinde Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Dr. Zeynep Arzu Yeğin
Gazi Üniversitesi, Ankara

Hodgkin lenfoma *(HL)*, 15-39 yaş arası adölesan/genç erişkinlerde (*Adolescent and Young Adult: AYA*) en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. 15-24 yaş grubunda görülen tüm kanserlerin %16'sını oluşturmaktadır. En sık görülen histolojik alt grup olan nodüler sklerozan tip olguların %80'inden sorumludur. Pediatrik ve AYA grubu histolojik açıdan benzer özellikler göstermekle birlikte erişkin çağda mikst selüler ve lenfositten fakir tip daha sık gözlenmektedir. Adölesan/genç erişkin grubunda 10-yıllık toplam sağkalım olasılığı %85-95 arasında değişmektedir; tanı anında yaygın hastalığı olanlarda ve ilk sıra tedavi sonrası relaps gelişen hastalarda dahi sağkalım oranları yüksek seyretmektedir. Yüksek sağkalım oranlarına karşın AYA grubunda uygulanan yüksek doz radyoterapinin *(RT)* ve antrasiklinler başta olmak üzere kullanılan diğer kemoterapötik ajanların neden olduğu ikincil maligniteler; yanı sıra kardiyak, pulmoner ve gonadal toksisite gibi organ komplikasyonları morbidite ve erken mortalite riskini artırmakta, sonuç olarak bu hasta grubunda yaşam kalitesi ve beklentisi normalin altında seyretmektedir (1-6).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı *(National Comprehensive Cancer Network: NCCN)* ve İngiliz Hematoloji Derneği *(British Society for Haematology: BSH)* kılavuzlarına göre HL'da tedavi yönetimi, evreleme ve risk değerlendirmesi temel alınarak yapılmalıdır. Tanı anı evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için pozitron emisyon tomografi *(PET)* kullanılmalı; PET temelli yanıt değerlendirmesi Deauville ölçütlerine göre yapılmalıdır. Hastalık risk durumunun belirlenmesinde Ann Arbor/Cotswolds evreleme sistemi, eşlik eden olumsuz prognostik faktörler ve bulky hastalık önem taşımaktadır. Hastalık ilişkili olumsuz prognostik faktörler, Alman Hodgkin Çalışma Grubu *(German Hodgkin Study Group: GHSG)*, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu *(European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC)* ve Uluslararası Prognostik Derecelendirme Sistemi *(International Prognostic Score: IPS)* ölçütleri temel alınarak belirlenmektedir (4,5,7,8).

Adölesan/genç erişkinlerde pediatrik ve erişkin tedavi yaklaşımları relaps ve uzun dönem toksisite riski arasında bir denge oluşturmayı amaçlar. Uzun dönem toksisiteyi azaltabilmek adına, yanıta göre uyarlanmış tedavi yaklaşımı benimsenerek, iyi prognoz beklentisi olan hastalarda tedavi yoğunluğunun mümkün olduğunca azaltılması hedeflenir. Bununla birlikte son çalışmalarda sitotoksik tedavinin yerini alabilecek hedefe yönelik tedaviler üzerinde de durulmaktadır. NCCN ve BSH kılavuzlarında AYA HL hastaları için hem pediatrik hem de erişkin protokollerin kullanılabileceği belirtilmektedir. Tedavi seçiminde merkez deneyimi ve hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta, uygulanması planlanan tedavi öncesinde, tedavinin neden olabileceği uzun dönem organ toksisitesi, ikincil kanser gelişimi ve fertilite üzerine olan olumsuz etkiler hakkında detaylı bilgilendirilmelidir. Tedavi kararı verilirken hastanın yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, eşlik eden komorbid durumları ve tutulu alan dağılımı (özellikle mediasten veya aksilla) dikkate alınmalıdır. Acil tedavi gereksinimi olmayan hastalarda tedavi öncesinde fertilite koruma yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (4,5,7,8).

Erişkin HL tedavi yaklaşımında, erken evre hastalıkta kombine tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir. Tedavide en sık kullanılan ve önerilen protokol ABVD'dir (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin). Yapılan çalışmalarda erken evre hastalıkta RT'ye eklenen kemotera-

pi (KT) ile birlikte tedavi yanıtlarının önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir. Erken yanıt değerlendirmesinde kullanılan interim PET sayesinde tedavi yoğunluğunun azaltılması mümkün olabilmektedir. Buradan yola çıkılarak planlanan GHSG/HD10 çalışması kapsamında, KT kür sayısı ve RT dozu azaltıldığı takdirde etkinliğin korunduğu ve hastalık kontrolünün sağlanabildiği gösterilmiştir. Erken evre iyi prognozlu grupta 2 kür ABVD ve 20 Gy tutulu alan RT ile tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ve toplam sağkalım olasılıklarının sırasıyla %91 ve %97 olduğu görülmüştür. Erken evre kötü prognozlu grupta yapılan GHSG/HD11 çalışmasında ise 4 kür ABVD ve 30 Gy tutulu alan RT ile 5-yıllık ilerlemesiz sağkalım olasılığı %86 ve toplam sağkalım olasılığı %95 olarak bildirilmiştir. Kombine kemoradyoterapi ve sadece KT uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, kombine tedavi grubunda ilerlemesiz sağkalım olasılığı daha yüksek iken toplam sağkalım açısından iki grup arasında farklılık gözlenmemiştir (3,4,5,8,9,10). Bu veriler ışığında NCCN ve BSH kılavuzlarında erken evre iyi prognozlu HL'da önerilen tedavi ABVD ve tutulu alan RT'dir. Radyoterapi uygulanmayan durumlarda kemoterapi kür sayısı artırılmalıdır. Erken evre kötü prognozlu HL tedavisinde ABVD ve artırılmış doz BEACOPP (eBEACOPP) (bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) kombinasyon tedavisi düşünülebileceği gibi ABVD ve tutulu alan RT kombinasyonu da diğer bir tedavi seçeneğidir (7,8).

İleri evre hastalıkta standart tedavi sistemik kemoterapidir. ABVD ve eBEACOPP en sık kullanılan protokollerdir. Artırılmış doz BEACOPP protokolü ABVD'ye kıyasla ilerlemesiz sağkalım sonuçlarını olumlu etkilemektedir, ancak toksisitesi daha belirgindir; enfeksiyon, ikincil malignite ve infertilite riskini önemli oranda artırmaktadır (5). NCCN ve BSH kılavuzları ileri evre hastalıkta her iki tedavi rejiminin de kullanılabileceğini belirtmektedir. Her şekilde iki kür tedavi sonrası interim PET ile erken yanıt değerlendirmesi yapılmalı ve tedavi bu doğrultuda yönlendirilmelidir. Kemoterapi tercihinde hasta temelli faktörler dikkate alınmalı, etkinlik ve toksisite dengesi gözetilmelidir. Tedavide ABVD'nin kullanıldığı durumlarda iki kür sonrası interim PET negatif ise (D1-3), takip eden dört kürde bleomisin'in tedaviden çıkarılması önerilmektedir. İki kür sonrası interim PET pozitif ise (D4-5) tedavi yoğunlaştırılmalıdır. İnterim PET pozitif olan tüm hastalarda tedavi bitiminde kontrol PET görülmeli, eğer pozitiflik devam ediyorsa lezyondan biyopsi alınmalı ve sonuca göre tedavi yönetimi yapılmalıdır. ECHELON-1 çalışması sonuçlarına göre, ileri evre hastalıkta anti-CD30 monoklonal antikoru olan Brentuksimab Vedotin *(BV)* ile kombine AVD tedavisi de öneriler arasında yer almaktadır (5,7,8,11).

Relaps refrakter hastalıkta standart tedavi ikinci sıra kemoterapinin ardından yüksek doz tedavi ve otolog kök hücre naklidir (OKHN). Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi *(Center for International Blood and Marrow Transplant Research: CIBMTR)* tarafından yapılan geriye dönük bir analizde, >21-30 yaş ve 14-21 yaş arası hastaların OKHN sonrası sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir (12,13). Yüksek riskli hastalarda OKHN sonrası bir yıl süreyle BV ile idame tedavi düşünülmelidir. Relaps refrakter hastalarda immun denetim noktası (PD-1) inhibitörü olan Nivolumab veya Pembrolizumab da diğer tedavi seçenekleri arasındadır (4,5,8,12-14). Adölesan/genç erişkin grubunda kimerik antijen reseptör *(Chimeric Antigen Receptor: CAR)* T hücre tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Adölesan/genç erişkin HL tedavisinde kullanılan pediatrik ve erişkin tedavi protokollerini doğrudan karşılaştıran ileriye dönük randomize çalışma bulunmamaktadır. Yapılan sınırlı sayıda geriye dönük karşılaştırmaların sonuçları ise çelişkilidir (5,7,15-21). Antrasiklin dozu pediatrik protokollerde erişkinlerde kullanılan standart ABVD tedavisine göre daha düşüktür. Uzun dönem toksisitenin önlenmesi amacıyla kümülatif bleomisin ve antrasiklin dozu azaltılmıştır; özellikle gonadal toksisitesinden dolayı prokarbazin kullanılmamaktadır. EuroNet-PHL-C1 çalışmasında 18 yaş altı 2000 hasta incelenmiş, orta ve ileri evre hastalıkta 6-yıllık olaysız sağkalım ve toplam sağkalım olasılıkları sırasıyla %91.6 ve %86.6 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda özellikle genç AYA grubunda pediatrik rejimlerin daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmekle birlikte, bu geriye dönük analizlerde erişkin ve pediatrik yaklaşımlar arasındaki risk ve yanıt değerlendirme ölçütlerindeki farklılıklar nedeniyle ileriye dönük çalışmalara gereksinim devam etmektedir ve uzun dönem izlem sonuçlarının toksisite açısından karşılaştırılması önem taşımaktadır (2,4,5,7,13,22). Yapılan geriye dönük bir başka analizde, erişkin protokollerle tedavi edilen 15-17 yaş arası hastaların 5-10 yıllık toplam sağkalım olasılıklarının, pediatrik rejimlerle tedavi edilen aynı yaş grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı düşük olduğu görülmüştür (18). Benzer şekilde, E2496 ve AHOD0031 çalışmalarının sonuçlarını karşılaştıran bir başka analizde erişkin yaklaşımla tedavi edilen 17-21 yaş arası hastaların 5-yıllık sağkalım olasılıklarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (15). Diğer yanda, GHSG ve İngiliz Kanser Ajansı *(British Columbia Cancer Agency: BCCA)* verilerine bakıldığında, erişkin tedavi yaklaşımının uygulandığı AYA grubunun sonuçlarının erişkin grupla benzer olduğu gösterilmiştir (5,7,16,17). GHSG'nin yaptığı çalışmada erişkin protokollerle tedavi edilen 15-20 ve 21-45 yaş arası hastaların toplam sağkalım olasılıkları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (16).

Yaşam beklentisi yüksek olan AYA grubunda tedavi ilişkili uzun dönem toksisite önem taşımaktadır. Tedavinin bitiminden genellikle 10 yıl sonra ikincil malignite, kardiyovasküler hastalık ve hipotiroidi gibi komplikasyonlar sık görülmekte, fertilite sorunları yaşanabilmektedir (8).

Solid tümörler bu yaş grubunda en sık görülen ikincil maligniteler arasındadır. Akciğer ve meme kanseri en sık görülen tümörlerdir. İlk sıra tedavide RT uygulanan hastalarda ikincil malignite riski artmaktadır. Kombine tedavi alanlarda ikincil malignite gelişim riski, sadece RT uygulanan hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Buna karşın sadece KT alanlarda ise bu riskin kombine tedavi alanlarla kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür. Sadece tutulu bölgeye yönelik sınırlı dozda RT alan hastalardaki meme kanseri riski diğer RT yöntemlerine göre daha düşüktür. Bu hastalara tedavi bitiminden 8-10 yıl sonra başlamak suretiyle veya 40 yaşından sonra yıllık meme görüntülemesi ile (mamografi + manyetik rezonans görüntüleme) izlem yapılmalıdır. Diğer kanser taramalarının genel kılavuzlara uygun biçimde yapılması önerilmektedir (7,8).

Kardiovasküler hastalıklar AYA grubunda sık görülen bir diğer uzun dönem toksisitedir. Mediastinal RT ve antrasiklin temelli KT alanlarda riskin daha yüksek olduğu bilinmektedir. RT ilişkili kardiyotoksisite tedavi

bitiminden 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hipotiroidi, boyun ve üst mediasten bölgesine RT alanlarda %50 sıklıkta görülen tedavi ilişkili bir diğer toksisitedir. Fertilite sorunları sıklıkla eBEACOPP tedavisi uygulanan hastalarda gelişmektedir, ABVD ile tedavi edilenlerde infertilite riski düşüktür. Pulmoner toksisite bleomisin kullanımı sonucunda görülmektedir. Yaş, kümülatif bleomisin dozu, pulmoner RT ve akciğer hastalığı öyküsü risk faktörleri arasındadır. RATHL çalışmasında, ileri evre hastalarda, interim PET negatif ise, bleomisin'in tedaviden çıkarılmasının tedavi etkinliğini değiştirmediği gösterilmiştir (5,8,23). Uzun dönem toksisitenin en aza indirgenmesinin yanı sıra, AYA hasta grubunda tedavi sürecinin uygun yönlendirilmesi ve prognozun iyileştirilmesi için psikolojik ve sosyoekonomik faktörler de büyük önem taşımaktadır (4,5).

Adölesan/genç erişkin HL hastalarında tedavi kararı etkinlik ve uzun dönem toksisite dengesi gözetilerek verilmeli, hasta temelli faktörler dikkate alınmalıdır. Sitotoksik tedavi yoğunluğunun azaltılması ve RT maruziyetinin önlenebilmesi için etkin hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin ilk sıralarda kullanılabilmesi önem taşımaktadır. Bu hasta grubunun klinik çalışmalara daha yüksek oranda dahil edilmesi ileriye dönük randomize çalışmaların eksikliğinin yarattığı standardizasyon sorununu bir ölçüde giderecektir.

Kaynaklar

1. Flerlage JE et al. The management of Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults: burden of disease or burden of choice? Blood 2018;132(4):376-84. doi: 10.1182/blood-2018-01-778548.
2. Kahn JM et al. Adolescent and young adult Hodgkin lymphoma: Raising the bar through collaborative science and multidisciplinary care. Pediatr Blood Cancer 2018;65(7):e27033. doi: 10.1002/pbc.27033.
3. Kahn JM et al. Adolescent and young adult lymphoma: collaborative efforts toward optimizing care and improving outcomes. Blood Adv 2017;1(22):1945-58. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008748.
4. Llaurador G et al. AYA considerations for aggressive lymphomas. Curr Hematol Malig Rep 2021;16(1):61-71. doi: 10.1007/s11899-021-00607-7.
5. Crombie JL et al. Current considerations in AYA Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2019;184(1):72-81. doi: 10.1111/bjh.15640.
6. Place AE et al. Therapeutic approaches to haematological malignancies in adolescents and young adults. Br J Haematol 2014;164(1):3-14. doi: 10.1111/bjh.12556.
7. Follows GA et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma - A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2022;197(5):558-72. doi: 10.1111/bjh.18083.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2022.
9. Engert A et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363(7):640-52. doi: 10.1056/NEJMoa1000067.
10. Eich HT et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol 2010;28(27):4199-206. doi: 10.1200/JCO.2010.29.8018.
11. Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021;8(6):e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2.
12. Akhtar S et al. Outcome analysis of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in adolescent and young adults with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann Hematol 2016;95(9):1521-35. doi: 10.1007/s00277-016-2736-5.
13. Galloway E. Multidisciplinary management of adolescent and young adult patients with Hodgkin Lymphoma. Curr Treat Options Oncol 2021;22(7):64. doi: 10.1007/s11864-021-00861-0.
14. Myers RM et al. Long-term outcomes among 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin and diffuse large b-cell lymphoma. Cancer 2018;124(4):816-25. doi: 10.1002/cncr.31114.
15. Henderson TO et al. Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: An adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis. Cancer 2018;124(1):136-44. doi: 10.1002/cncr.30979.
16. Eichenauer DA et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin study group. J Clin Oncol 2009;27(36):6079-85. doi: 10.1200/JCO.2008.20.2655.
17. Foltz LM et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents. J Clin Oncol 2006;24(16):2520-6. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5823.
18. Yung L et al. Long term outcome in adolescents with Hodgkin's lymphoma: poor results using regimens designed for adults. Leuk Lymphoma 2004;45(8):1579-85. doi: 10.1080/1042819042000209404.
19. Engert A et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009;27(27):4548-54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820.
20. Borchmann P et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2011;29(32):4234-42. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9549.
21. Kelly KM et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood 2011;117(9):2596-603. doi: 10.1182/blood-2010-05-285379.
22. Mauz-Körholz C et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2022;23(1):125-37. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8.
23. Johnson P et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016;374(25):2419-29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.

Tromboinflamasyon

Dr. Zühre Kaya
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Tromboinflamasyon tromboz ve inflamasyonun eş zamanlı görüldüğü patolojik bir durumdur.Tromboz kan akışının yavaşladığı veya endotelin travmaya uğradığı damarsal alanlarda kanın pıhtılaşmasının kontrolsüz sağlandığı bir durumdur. Buna karşılık inflamasyon vücuda karşı zararlı patojenler, hasarlı hücreler ve irritanlar gibi uyaranlara karşı vücudun verdiği koruyucu kompleks bir immun yanıttır. Inflamatuar durumlarda tromboz izlenirken trombozlu hastalarda da inflamatuar değişiklikler görülebilir. Bu patolojik durum "*immunhemostaz*", "*immuntromboz*" ya da "*tromboinflamasyon*" olarak tanımlanmaktadır. [1-5]

Tromboinflamasyondan kan proteinleri (kompleman, koagülan ve antikoagülan faktörler, fibrinolitik sistem), kan hücreleri (polimorfonükleer hücreler, monosit, platelet) ve endotel hücreleri sorumludur.[5-10] Bu yazıda öncelikle tromboinflamasyondan sorumlu kan proteinleri, kan ve endotel hücrelerinin normal yapı ve fonksiyonları açıklanacaktır.

***a-Kan proteinleri*:** Doğal immun yanıtın en önemli komponentlerinden biri kompleman proteinleridir. Damar içindeki kompleman aktivasyon yolları 3'e ayrılır. İlki;klasik yol olup antijen-antikor immun kompleksinin (IgG, IgM), C-reaktif protein ve apoptotik hücrelerin C1q bağlanması ile aktive olan yolaktır. Lektin yolunda ise mikroorganizma yüzeyindeki mannoz rezidülerine bağlanarak aktivasyon gerçekleşir. Son olarak alternatif yolak mikrobiyal moleküller, polisakkarid ve properdin gibi patojen yüzeylere temasla spontan hidroliz olan C3'ün direkt aktivasyonu ile gelişir. Tüm yolaklarda ortak olarak oluşan C3'ün parçalanmasını sağlayan C3 konvertaz enzim aktivasyonu sonucunda açığa çıkan C3a ve C5a anafilatoksinleri proinflamatuar etkiyle fagositer hücrelerin aktivasyonuna ve inflamasyon sahasına gelmesine neden olurlar. Diğer açığa çıkan C3b ve C5b ise patojenlerin opsonizasyonlarını sağlayarak patojeni fagositer sistem hücrelerine tanıtırlar. Bu sayede kompleman proteinleri, işaretlenmiş patojenlerin fagosite edilmesini sağlarken diğer taraftan C5b-C9 membran atak kompleksinin patojenlerin hücre yüzeyinde oluşturduğu delik sayesinde direkt hücre lizisine de yol açarlar. Koagülan proteinler ise karaciğerde sentezlenerek salınan ve plazmada inaktif halde bulunan 13 faktörden oluşur. Benzer şekilde karaciğerden salınan antikoagülan proteinlerden DFYI, protein C, S ve antitrombin-III'de hemostaz da önemli rol oynar Fibrinolitik proteinler ise doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü (u-PA) ve streptokinazdan oluşur.[1,2,7-10]

***b-Kan hücreleri*:** Trombositler çekirdeksiz, yarı ömrü 7-10 gün olan periferik kanın en küçük hücresidir. Trombositlerin yüzeylerinde endotel ve immun sistem hücrelerine tutunmasını sağlayan integrin, selektin, glikoprotein ve immunglobulin reseptörleri vardır. Trombosit yüzeyindeki GPIbα ile von Willebrand faktör (VWF) bağlanarak trombositin endotele "*adhezyonunu*" (yapışmasını) sağlar. Bu bağlanma sayesinde trombosit yüzeyindeki GPIbα alt ucuna takılı halde bulunan aktin ve filamin iskelet proteinleri hücre içi sinyal yolaklarını aktive ederek fibrinojen tutunma reseptörü olan platelet integrin GPαIIbβ3'ün aktive hale gelmesine neden olur. Bu aktivasyonla birlikte trombositlerin birbirine tutunması sağlanarak trombosit "*agregasyonu*" (kümeleşmesi) meydana gelir. Trombositler yüzeyindeki P-selektin, integrin ve immunglobulin reseptörleri sayesinde lökositler ve immun

hücrelerin endotele tutunmasına aracılık ederek endotel boyunca yuvarlanmasını ve subendotelyal mesafeye geçişine de yardımcı olurlar. [1-4,8]

***c-Endotel hücreleri*:** Sağlıklı bir insanın endoteli yaklaşık 1 kg ağırlığında, 0.2µm'den az kalınlıkta ve 4000-7000m^2 yüzey alanına sahiptir. Endotel hücreleri, damarı tromboz ve inflamasyondan koruyucu antiagregan, antiinflamatuar, antikoagülan ve antifibrinolitik özellikler taşır. Endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI_2) ve ektonukleotidaz trifosfat difosfohidrolaz-1 (E-NTPD az-1) trombosit adhezyon ve agregasyonunu inhibe ederek antiagregasyon sağlar. Bunun yanında NO, endotel hücre yüzeyinde bulunan P-selektin ve kemokinlerin açığa çıkmasını önleyerek, lökosit adhezyonundan sorumlu adhezyon moleküllerinin (E-selektin, *vaskuler cell adhezyon molekül*-1 (VCAM-1) ve *interselüler adhezyon molekül*-1 (ICAM-1)) transkripsiyonunu azaltarak lökositlerin sahaya göçünü engellerler. Bu sayede endotele antiinflamatuar özellik kazandırmış olurlar. Endotel hücre yüzeyinde bulunan heparin benzeri molekül antitrombin-III'ün kofaktörü olarak trombin başta olmak üzere faktör (F) IXa, Xa, XIa ve XIIa aktivasyonunu inhibe ederler. Endotel hücre yüzeyinde bulunan doku faktör yolu inhibitörü (DFYI) doku faktörünü frenleyerek doku faktörü yolu ile aktive olan FVII ve FX'unun inhibisyonunu sağlarlar. Bununla birlikte endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomoduline bağlı olan trombini aktive eden protein C, FVa ve FVIIIa'ın aktivasyonunu da önlemiş olurlar. Fibrinolizis aktivasyonundan sorumlu endotelyal t-PA ve u-PA, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) tarafından inhibe edilerek fibrinolizis aktivasyonu bloke edilmiş olur. [4-9]

Tromboinflamasyon

Tromboinflamasyon tromboz ve inflamasyonun eş zamanlı görüldüğü patolojik bir durum olmasına karşılık tetikleyen risk faktörleri değişkenlik gösterir. Bu değişkenliğin nedeni tromboza ve inflamasyona yol açan durumların farklı olmasından kaynaklanır. İnsan vücudunda trombozla başlayan süreç inflamasyonun eklenmesi ile devam ederken inflamasyonla başlayan bir süreç ise trombozun eklenmesiyle devam edebilir. Bu risk faktörlerinden trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, antifosfolipid antikor sendromu, derin ven trombozu, vaskülit, tromboflebit ve biyomateryal yapılar çoğunlukla trombozu tetiklerken romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, hipertansiyon, ateroskleroz, ağır yanıklar, preeklampsi, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, major travma ve orak hücreli anemi inflamasyona yatkınlık yaratan patolojik durumlardır. Sepsis, organ nakli reddi ve iskemi reperfüzyon hasarında ise tromboz ve inflamasyon eş zamanlı çok hızlı gerçekleşen süreçlerdir. Bu patolojik durumlar kan proteinleri, kan ve endotel hücrelerinin normal yapı ve fonksiyonlarını bozarak tromboinflamasyona yol açarlar. [5-10]

Mikrovaskuler sistemde gerçekleşen tromboinflamasyon öncelikle ***endotelin*** mekanik hasarı veya enfekte olması sonucu disfonksiyona uğraması ile başlar. Bu disfonksiyon neticesinde endotel antiagregan, antikoagülan, antifibrinolitik ve antiinflamatuar koruyucu özelliklerini kaybeder. Ardından ***trombositlerin*** aktivasyonuyla trombosit yüzey glikoproteinlerinden GPIb ve GPIIbIIIa açığa çıkarak endotele adhezyon ve agregasyon sağlanmış olur. Bu aşamada salınan α-trombin düzeyi tromboinflamasyonun şiddetini belirler. Tromboz ve inflamasyonu ayrı olarak başlatan tetikleyici risk faktörleri varlığında başlangıçta α-trombin düzeyinin düşük düzeyde kontrol edilebilir etkisi izlenirken tromboz ve inflamasyonun eş zamanlı gerçekleştiği sepsis, organ nakli reddi veya iskemi reperfüzyon hasarı gibi durumlarda çok yüksek düzeyde kontrolsüz salınan α-trombin mikrosirkulasyonda koagülasyonun yaygın aktivasyonuna yol açar. Özellikle hasarlı endotel, monosit ve diğer hücre yüzeylerinde açığa çıkan doku faktörü ekstrensek **koagülasyon** yolunu başlatırken trombinin daha da artışına yol açar. Ayrıca temasa duyarlı faktörler damar içi FXII'yi aktive ederek kinin, kallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen aktivasyonu ile intrensek koagulasyon yolununda aktive olmasını sağlarlar. **Antikoagülan ve fibrinolitik sistem** proteinleri bu aşamada kontrolsüz oluşan pıhtılaşmayı durdurmayı ve eritmeyi hedefler. Diğer taraftan enfekte endotelin yarattığı patojen yüzeyler **kompleman** aktivasyonuna da yol açarak C3a ve C5a anafilatoksinler etkisiyle **nötrofil ve monositer** gibi fagositer sistem hücrelerinin de inflame sahaya akın etmesine ve proinflamatuar sitokin salınımına neden olurlar. Bunun yanında C3b ve C5b opsoninleri aracılığı ile patojen işaretlenerek fagositer hücreler tarafından tanınmasını kolaylaştırırlar. Ayrıca aktive trombositler ile monosit, makrofajlar ve nötrofillerin etkileşimi *nötrofil extraselüler trap* (NET) olarak adlandırılan uzantılara neden olur. Bu hastalarda tromboz ve inflamasyonun şiddetine göre antikoagülan (Heparin), antiagregan (aspirin) ve fibrinolitik ilaçlar tercih edilirken inflamasyonun yarattığı sitokin salınımını ve şiddetini hafifletmek için antiinflamatuar ilaçlar da kullanılabilir. Buna karşılık esas olan tromboinflamasyona yol açan altta yatan nedenin tedavisidir. [1-10]

Sonuç olarak, mikrovaskuler sistem de oluşacak bir hasar kan proteinleri, kan hücreleri ve endotelin etkileşimi ile tromboinflamasyona neden olabilir. Tromboinflamasyonu tetikleyen risk faktörü bulunmadığında ise hekimler hastanın morbitide ve mortalitesiyle sonuçlanacak kontrol edilmesi çok zorlu bir sürece gireceğinden bu patolojik durumun erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Kaynaklar

1. Martinod, K., & Deppermann, C. (2021). Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. Platelets, 32(3), 314–324. https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1817360.
2. Kohli S, Shahzad K, Jouppila A, Holthöfer H, Isermann B and Lassila R (2022) Thrombosis and Inflammation—A Dynamic Interplay and the Role of Glycosaminoglycans and Activated Protein C. Front. Cardiovasc. Med. 9:866751. doi: 10.3389/fcvm.2022.866751.
3. Guo L and Rondina MT (2019) The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. Front. Immunol. 10:2204. doi: 10.3389/fimmu.2019.02204.
4. Kuijpers, M., Heemskerk, J., & Jurk, K. (2022). Molecular Mechanisms of Hemostasis, Thrombosis and Thrombo-Inflammation. International journal of molecular sciences, 23(10), 5825. https://doi.org/10.3390/ijms23105825.
5. Neubauer, K., & Zieger, B. (2022). Endothelial cells and coagulation. Cell and tissue research, 387(3), 391–398. https://doi.org/10.1007/s00441-021-03471-2.
6. Jackson, S. P., Darbousset, R., & Schoenwaelder, S. M. (2019). Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood, 133(9), 906–918. https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993.
7. J.D. Lambris et al. (eds.) (2015), Immune Responses to Biosurfaces, Advances in Experimental Medicine and Biology 865,DOI 10.1007/978-3-319-18603-0_1.
8. Mezger M, Nording H, Sauter R, Graf T, Heim C, von Bubnoff N, Ensminger SM and Langer HF (2019) Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. Front. Immunol. 10:1731. doi: 10.3389/fimmu.2019.01731.
9. Ekdahl, K. N., Teramura, Y., Hamad, O. A., Asif, S., Duehrkop, C., Fromell, K., Gustafson, E., Hong, J., Kozarcanin, H., Magnusson, P. U., Huber-Lang, M., Garred, P., & Nilsson, B. (2016). Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. Immunological reviews, 274(1), 245–269. https://doi.org/10.1111/imr.12471.
10. Conway E. M. (2015). Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 13 Suppl 1, S121–S132. https://doi.org/10.1111/jth.12950.

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Başkanın Seçtikleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 Referans Numarası: 365

RELAPS/REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA GLOFİTAMAB TEDAVİSİ: TÜRKİYE VERİSİ

Elif Birtas Atesoglu[1], Zafer Gülbaş[2], Ant Uzay[3], Muhit Özcan[4], Fahir Özkalemkaş[5], Mehmet Sinan Dal[6], Hakan Kalyon[1], Olga Meltem Akay[1], Burak Deveci[7], Hüseyin Beköz[8], Ömür Gökmen Sevindik[8], Tayfur Toptaş[9], Fergün Yılmaz[9], Derya Koyun[4], Nihan Alkış[10], İnci Alacacıoğlu[11], Mehmet Sönmez[12], İrfan Yavaşoğlu Yavaşoğlu[13], Anıl Tombak[14], Özgür Mehtap[15], Fatih Kurnaz[16], Orhan Kemal Yücel[17], Volkan Karakuş[18], Mehmet Turgut[19], Derya Deniz Kürekçi[19], Mesut Ayer[20], Muzaffer Keklik[21], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Anadolu Sağlık Merkezi
[3]Acıbadem Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Uludağ Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Ankara Onkoloji Hastanesi
[7]Antalya Medstar Haastanesi
[8]Medipol Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Marmara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[10]Bursa Şehir Hastanesi
[11]9 Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[12]Karadenizteknik Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[14]Mersin Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[15]Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[16]Kocaeli Medicalpark Hastanesi
[17]Akdeniz Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[18]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi
[19]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[20]Çam Sakura Şehir Hastanesi
[21]Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Glofitamab B hücrelerindeki CD20 ile T hücrelerindeki CD3'ü bağlayan bir bispesifik antikordur. B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma hastalarının çoğunda ilk basamak kemoimmunoterapi sonrası tam remisyon elde edilse de, yaklaşık %40'ı ilk tedaviye dirençlidir ya da remisyon sonrasında hastalık tekrarlamaktadır. Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) bu hastaların bir kısmında iyileşme sağlamaktadır ama çoğunluğu ileri yaş hastalardan oluşan bu hasta grubunda OKHN tüm hastalarda uygulanamamaktadır. Bu hasta grubunda, CAR-T tedavileri ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir ama Türkiye gibi birçok ülkede tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır. Yapılan Faz II çalışmada, relaps-refrakter (R/R) Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) hastalarında Glofitamab ile %51,6 tüm yanıt oranı (ORR) ve %39,4 tam yanıt oranı (CR) elde edilmiştir (1). Bu retrospektif çalışmada, Türkiye'de erken erişim programında Glofitamab tedavisi alan hastaların sonuçlarını analiz etmeyi hedefledik.

Metod: Türkiye'de Glofitamab >18 yaşında olan R/R DBBHL, transforme Folliküler Lenfoma (tFL) ve Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma (PMBHL) hastalarında, 3 basamak tedavi sonrası erken erişimde kullanılmıştır. Hastalara Obinutuzumab, Glofitamab tedavisinde 7 gün önce uygulanmış ve sonrasında Glofitamab 2.5/10/30 mg şeklinde 1. kür 1. ve 8. gün ve sonrasında 2. kürden itibaren 30mg sabit doz halinde 21 günde 1, 12 küre kadar uygulanmıştır. Yanıt değerlendirmesi PET/BT ile tedavi eden hekimin kararına göre 2-4 kür sonunda yapılmıştır.

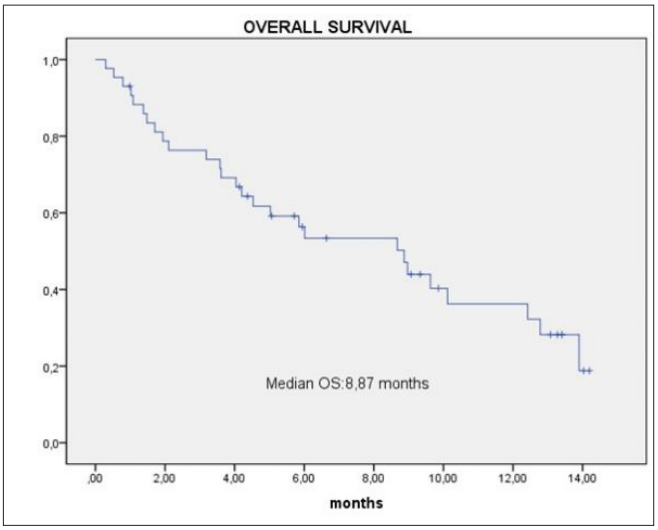
Sonuçlar: zTemmuz 2022 itibarı ile 46 hasta için kullanım onayı alınmıştır. Bu çalışmada en az 1 doz Glofitamab uygulanan 43 hastanın sonuçları paylaşılmaktadır. Medyan yaş 54'tür (20-81) ve hastaların %65,1'i erkek hastadır. Hastalar Glofitamab öncesi medyan 4 basamak (3-6) tedavi almış hastalardır. Hasta özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalar medyan 4 kür (1-12) Glofitamab tedavisi almıştır. Beş hasta (%11) yanıt değerlendirmesi yapılamadan hayatını kaybetmiştir. Yanıt değerlendirmesi yapılabilen hastalarda, CR 8 hastada (%18), parsiyel yanıt (PR) 6 hastada (%14), stabil hastalık 3 hastada (%6) elde edilmiş ve 21 hastada (%48) Glofitamab tedavisi altında hastalık progresyonu (PD) görülmüştür. Toplam 6 hastaya Glofitamab tedavisi sonrası kök hücre nakli yapılmıştır (3 hasta Allojeneik Kök Hücre Nakli, 3 hasta OKHN) (Şekil 1). En sık görülen toksisite hematolojik toksisitedir ; nötropeni %39,5 hastada (%23,2'inde ≥Grade 3), anemi %37,2 hastada (%18,6'inde Grade ≥3) ve trombositopeni %27,9 hastada (%18,6'inde Grade ≥3) görülmüştür. Sitokin Salınım Sendromu (CRS) 12 hastada (%27,9) görülmüş ve 4 hastada (%9,3) ≥ Grade 3 olarak gözlenmiştir. Nörolojik toksisite sadece 3 hastada görülmüş ve hepsinde ≤ Grade 2 olarak gözlenmiştir. 9 hastada (%20,9) tedavi süresince COVİD19 enfeksiyonu gelişmiştir. Medyan takip süresi 5,7 aydır. Medyan sağkalım 8,87 ay ve Medyan Progresyonsuz sağkalım 3,35 aydır) (Şekil 2 ve 3). Analiz sırasında 16 hasta halen hayattayken, 27 hasta hayatını kaybetmiştir. 4 hasta COVID19 enfeksiyonu nedeniyle, 1 hasta ilk kürde sitokin salınım sendromu nedeniyle, Allojeneik nakil yapılan 2 hasta nakil ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, 2 hasta ilaç ilişkili febril nötropeni nedeniyle, 1 hasta serebrovasküler olay nedeni ile ve geri kalan hastalar hastalık progresyonu nedeni ile hayatını kaybetmiştir.

Sonuç: Bildiğimiz kadarı ile, bu çalışma R/R DBBHL hastalarında gerçek yaşam verisi üzerine en geniş çalışmadır. Faz II çalışmasına göre elde edilen yanıtlar daha düşük görünse de, bu çalışmada hasta grubunun daha yoğun tedavi almış hastalardan oluştuğu, hastaların yarısından çoğunun daha önce OKHN yapılmış hastalar ve ilk tedaviye refrakter hastalar olduğu unutulmamalıdır. Yaklaşık 9 ay medyan sağkalım bu yoğun tedavi almış, refrakter hasta grubunda umut vaad edicidir. Ayrıca 4 hastanın COVID19 enfeksiyonu nedeniyle ve 2 hastanın nakil sonrası komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybettiği de gözönüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Glofitamab, Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, Bispesifik antikorlar, Gerçek Yaşam Verisi

Kaynaklar

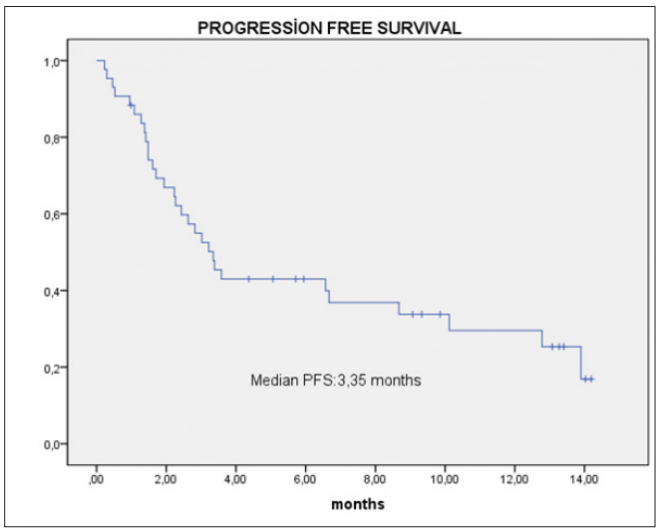
1- Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and ≥ 2 prior therapies: Pivotal phase II expansion results. Journal of Clinical Oncology 2022; 40(16_suppl): 7500-7500.



Şekil 2. Tüm Sağkalım

Transplantasyon Tipi	Glofitamab öncesi aldığı basmak sayısı	Glofitamab kür sayısı	Transplantasyon öncesi remisyon statüsü	Transplantasyon sonrası durum
Allojeneik Kök Hücre Nakli	5	4	CR	3. ayda hayatta-CR
	3	11	CR	+101. günde sepsis ve GVHD nedeniyle öldü
	4	12	PR	+9. günde sepsis nedeniyle öldü
Otolog Kök Hücre Nakli	5	10	SD	+4. ayda hastalık progresyonu nedeniyle öldü
	5	12	CR	+4. ayda hayatta-CR
	3	4	CR	+11. ayda hayatta

Şekil 1. Glofitamab sonrası Nakil Yapılan Hastalar



Şekil 3. Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 1. Hasta Demografik Özellikleri

Özellik	*n:43 hasta*
Yaş; medyan (aralık)	54(20-81)
Cinsiyet, K/E	15/28
ECOG≥2	7 (%16,6)
Evre III-IV	32 (%74)
Bulky hastalık,>5cm	13 (%30,2)
Glofitamab öncesi OKHN yapılmış hastalar	20 (%47,6)
Glofitamab öncesi basamak sayısı; medyan (aralık)	4 (3-6)
İlk tedaviye refrakter	23 (%53,5)

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

BS-02 Referans Numarası: 43

REKOMBİNANT FVIII İÇEREN TRANSGENİK MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN HEMOFİLİ A MODELİNDE İN VİTRO ETKİNLİĞİ

Cansu Hemşinlioğlu[1,2], Elif Sibel Aslan[2], Cihan Taştan[1,3], Didem Çakırsoy[1,4], Raife Dilek Turan[1,5], Utku Seyis[1], Muhammer Elek[1], Gözde Karakuş[1], Ömür Selin Günaydın[1], Selen Abanuz[1,6], Derya Dilek Kançağı[1], Bulut Yurtsever[1], Koray Yalçın[1,7], Murat Kasap[8], Ercüment Ovalı[1]

[1]Acıbadem Labcell Hücresel Tedavi Merkezi, İstanbul, Türkiye;
[2]Moleküler Biyoloji ve Tıbbi Genetik Bölümü, Biruni Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[3]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[4]Tıp Departmanı, Karolinska Enstitüsü, Stockholm, İsveç;
[5]Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[6]Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye;
[7]Medical Park Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul, Türkiye;
[8]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Amaç: Hemofili A, hemofili hastalarının yaklaşık %80'ini etkileyen, Faktör VIII (FVIII) protein eksikliğinden kaynaklanan X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir kanama bozukluğudur(1). Kanama semptomlarını kontrol etmek ve tedavi etmek için plazma kaynaklı tedaviler ve rekombinant faktör VIII konsantreleri kullanılmaktadır(2). Bu çalışmada, Hemofili A hastalığından sorumlu olan FVIII eksikliğine yönelik bir gen tedavi yaklaşımı geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve yöntemler: CD45 R0 truncated (CD45R0t) yüzey belirteci ile B domaini silinmiş Faktör VIII gen dizisine sahip bir lentiviral vektör tasarlanmış, bu vektör ile mezenkimal kök hücreler (MSC) transdükte edilerek transgenik FVIII eksprese eden hücre modeli geliştirilmiştir. Üretilen FVIII gen tasarımının etkinliği ve işlevselliği in vitro koşullarda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Transgenik MSC süpernatanları kullanılarak gerçekleştirilen Western Blot analizi ile FVIII protein varlığı, anti-FVIII ELISA analizi ile de kalıcı FVIII sekresyonu sağlanabileceği gösterilmiştir. Zamana bağlı yapılan analizlerde transgenik MSC'lerden salgılanan FVIII seviyelerinde istatiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı, MSC'lerin stabil FVIII ekspresyonu sağladığı gösterilmiştir. Koagülometri analizlerinde, MSC süpernatanından toplanan rekombinant faktör VIII proteininin işlevselliği, Karıştırma Testi (Mixing Test) kullanılarak gösterilmiştir. Karıştırma Testi analizlerinde, FVIII-içermeyen insan plazma ürünü ya salin kontrol ya da FVIII salgılayan MSC süpernatantı ile karıştırılmıştır. FVIII içermeyen insan plazma ürünü ile salin karıştırılan kontrol grubunun ortalama FVIII düzeylerinin 0.41±0.03 IU/dL olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte FVIII içermeyen insan plazma ürünü ile rekombinant FVIII salgılayan transgenik MSC süpernatantı karıştırılan tedavi grubunun ise ortalama FVIII düzeylerini 25.41±33.38 IU/dL ($p<0.01$) yükselttiği saptanmıştır. aPTT seviyeleri değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna ait ortalama aPTT seviyelerinin 92.69±11.38 saniye olduğu, rekombinant FVIII salgılayan transgenik MSC süpernatantı ile karıştırılan tedavi grubunun ise ortalama aPTT seviyelerini 38.60±13.38 saniyeye kadar düşürdüğü gözlemlenmiştir ($p<0.001$).

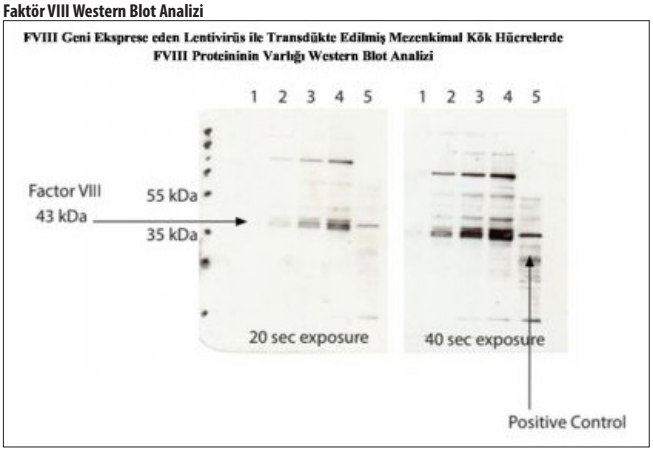
Sonuç: Bu araştırma ile literatürdeki çalışmalara alternatif olarak Hemofili A gen tedavisinde umut verici yeni bir yöntemin geliştirilmesi sağlanmış, klinik öncesi *in vivo* hayvan modellerine katkı sağlayacak bir çalışmanın ilk adımları atılmıştır.

Anahtar kelimeler: Gen Tedavisi, Hemofili A, Lentivirüs, Mezenkimal Kök Hücre

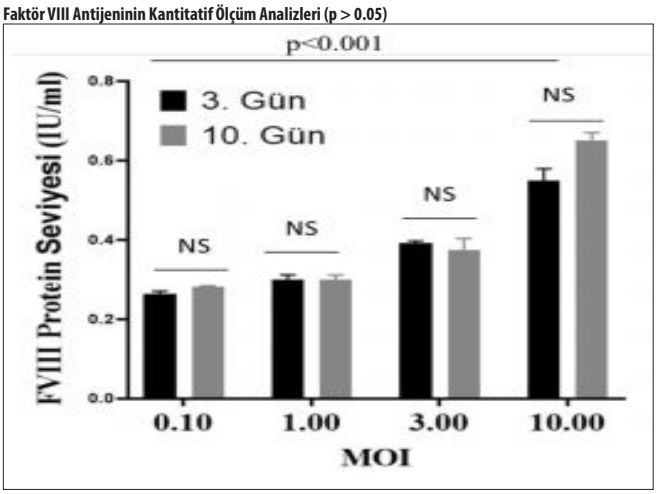
Kaynaklar

1. Salen P, Babiker HM. Hemophilia A [Internet]. Updated 20. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470265/
2. EMA. Clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [Internet]. London; 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products

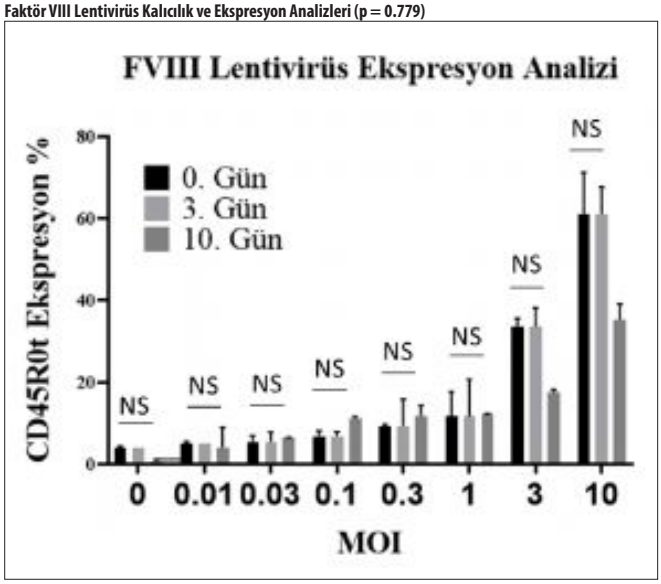
Faktör VIII Western Blot Analizi



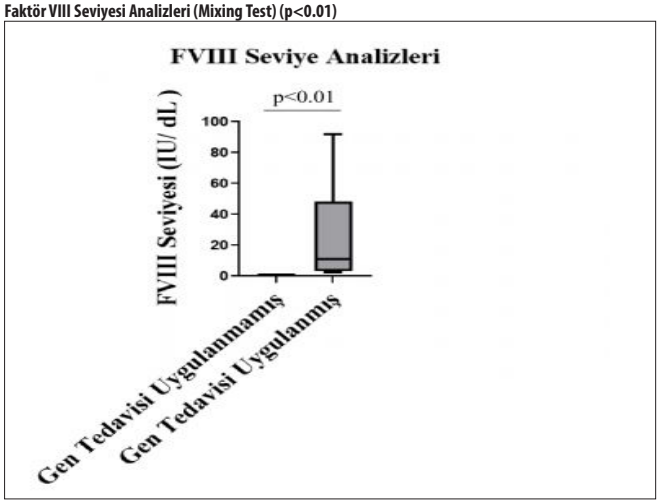
Faktör VIII Antijeninin Kantitatif Ölçüm Analizleri (p > 0.05)



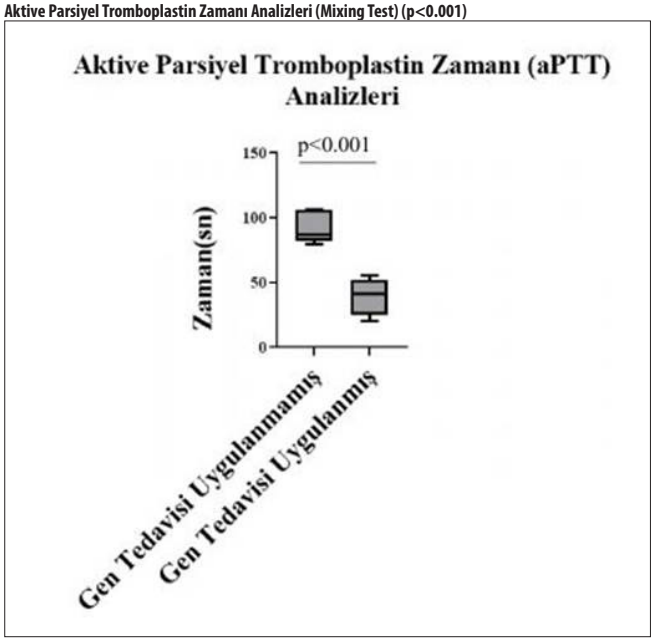
Faktör VIII Lentivirüs Kalıcılık ve Ekspresyon Analizleri (p = 0.779)



Faktör VIII Seviyesi Analizleri (Mixing Test) (p<0.01)



Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Analizleri (Mixing Test) (p<0.001)



■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

BS-03 Referans Numarası: 144

TÜRKİYE'DE RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA LENALİDOMİD + DEKSAMETAZON TEDAVİSİNİN GÜVENLİLİK ÇALIŞMASI

Ayşe Tülin Fıratlı Tuğlular[1], Mustafa Pehlivan[2], Mehmet Sönmez[3], Sibel Kabukçu Hacıoğlu[4], Güray Saydam[5], Orhan Ayyıldız[6], Leylagül Kaynar[7], Fatih Demirkan[8], Gülsüm Özet[9], Emel Gürkan[10], İsmet Aydoğdu[11], Mehmet Turgut[12], Güven Yılmaz[13], Murat Yıldırım[14], Eren Gündüz[15], Hakan Özdoğu[16], Seçkin Çağırgan[17], Şeniz Öngören Aydın[18], Ozan Salim[19], Özcan Çeneli[20], Burak Deveci[21], Rıdvan Ali[22], Abdullah Hacıhanefioğlu[23], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[24], İrfan Kuku[25], Ahmet Muzaffer Demir[26], Eyüp Naci Tiftik[27], Zübeyde Nur Özkurt[28], Hüseyin Saffet Beköz[7], İbrahim Barışta[29], Burhan Turgut[30], Emre Osmanbaşoğlu[31], Murat Albayrak[32], Sema Karakuş[33], Meral Beksaç[34]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep
[3]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon
[4]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli
[5]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır
[7]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[8]Dokuz Eylul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir
[9]Tc Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[10]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[11]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Manisa
[12]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Samsun
[13]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul
[14]SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[15]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir
[16]Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana
[17]İzmir Medical Park Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İzmir
[18]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[19]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya
[20]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[21]Antalya Medstar Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya
[22]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[23]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[24]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[25]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya
[e26]trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Edirne
[e27]mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Mersin
[e28]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[e29]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[e30]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Tekirdağ
[e31]Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul
[e32]SBÜ Dışkapı Yıldırım Bayezit Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[e33]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
[e34]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Multipl miyelom tedavisinde (MM), son yirmi yıl içinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır [1,2]. Lenalidomid (LEN) ve deksametazon (DEKS) kombinasyonu, relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) tedavisinde yaygın olarak kullanılan [2], dünyada ve ülkemizde onaylanmış [3,4] bir tedavi şeklidir. Bu çalışma, Türkiye'de RRMM hastalarında LEN + DEKS tedavisinin rutin klinik uygulama pratiğindeki güvenlilik profilini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Bireyler ve Yöntem: Bu çalışma, LEN + DEKS tedavisi reçete edilmiş, erişkin (≥18 yaş) RRMM hastalarını içeren, girişimsel olmayan, çok merkezli, gözlemsel, ruhsatlandırma sonrası bir güvenlilik çalışmasıdır (NCT02387879). Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Onay no/tarih: D-02/02 Temmuz 2013) ve güncel Helsinki Bildirgesi etik standartlarına uygun yürütülmüştür. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onamı alınmıştır.

Çalışmanın birincil amacı, rutin klinik uygulamada verilen LEN + DEKS tedavisinde karşılaşılan advers olayların sıklığını belirlemekti. Ayrıca, tedavi dozu ve ayarlamaları, advers olay yönetimi için uygulanan yöntemler, tedavi sonlandırılması gerekiyorsa nedenleri de gözlemlenmişti. Tedaviler, takip eden hekimler tarafından, rutin klinik uygulamaya uygun olarak reçete edilmişti. Daha önce LEN tedavisi almış ve kesilmiş veya tedavisini alırken dört hafta veya daha uzun süre ara verilmiş olan hastalar çalışmaya

dahil edilmedi. Hastalar, LEN tedavisi aldığı süre boyunca ve tedavi bitimi/kesimi sonrası 30 gün güvenlilik için gözlemlendi. Ayrıca, tedavinin bitimi/kesimi sonrası sekonder primer malignitelerin raporlanması için her altı ayda bir olacak şekilde 36 aya kadar takip edilmişlerdi.

Bulgular: Çalışmaya, 16 Aralık 2013 – 30 Haziran 2021 tarihleri arası, Türkiye'de 35 merkezden 500 hasta katıldı. Toplam 499 hastanın başlangıç ve güvenlilik verisi analize dahil edildi (tedavi takibinde toplam 451 hasta). Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Medyan takip süresi 123,4 hafta (aralık, 0-337,6 hafta), medyan yaş 63 (aralık, 23-87 yaş) olarak hesaplandı. Hastaların %54,9'u erkekti. Önceki tedavi sayısı medyanı ikiydi (aralık, 1-6). Başlangıçta hastaların %88,7'sinde ECOG performans durumu 0 veya 1 bulundu. Hastaların %68,5'u LEN 25 mg/gün dozunda tedaviye başlamıştı. Çalışma boyunca 78 hastada (%17,3) toplam 174 kez doz modifikasyonu (76 kez artım, 98 kez azaltım) yapıldı. 174 hastada (%34,9) advers olaylara, 101 hastada (%20,2) hastalık ilerlemesine bağlı olarak tedavi kesildi. Tedavi sırasında hastaların %84,9'unda (383 hasta), venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi uygulandı. Profilaksi için aspirin 314 hastada (%69,6), düşük molekül ağırlıklı heparin 82 hastada (%18,2) ve varfarin ise 21 hastada (%4,7) kullanıldı. Çalışma süresince yedi hastada (%1,4) VTE kaydedildi.

Çalışma boyunca toplam 3853 advers olay kaydedildi. En sık (%59,7) hematolojik advers olaylar görüldü. 167 hastada (%33,5) ≥3.derece advers olay tespit edildi. Advers olayların %55,4'ünün çalışma ilacıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Hekimler çoğunlukla advers olay sonrası dozu değiştirmemeyi tercih ettiler (tüm olayların %69,8'inde); ikinci eylem ise dozun kesilmesi oldu (%12,5). ≥3.derece nötropeni, anemi, pnömoni ve trombositopeni görülen hasta oranı sırasıyla %20,6, %12,6, %11,4 ve %10,4 oldu. Çalışma boyunca hastaların %12,9'unda (58 hasta) periferik nöropati görüldü. Bunlardan altısı (%1,3) 3-4.dereceydi. Altı aylık takiplere katılan toplam 397 hastanın dokuzunda (%2,3) sekonder primer malignite tespit edildi (Tablo 2).

Sonuç: Bu çalışma, LEN + DEKS tedavisinin Türkiye'de erişkin RRMM hastalarında tolere edilebilen ve iyi yönetilebilen bir güvenlilik profiline sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, literatürdeki diğer güvenlilik çalışmaları ile uyumludur.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, lenalidomid, güvenlilik

Kaynaklar

1. de la Puente P, Muz B, Azab F, Luderer M, Azab AK. Molecularly targeted therapies in multiple myeloma. Leuk Res Treatment. 2014;2014:976567.
2. Ghosh N, Grunwald MR, Fasan O, Bhutani M. Expanding role of lenalidomide in hematologic malignancies. Cancer Manag Res. 2015 May 2;7:105-19.
3. Bristol Myers Squibb. Revlimid (lenalidomide) [package insert]. pi_revlimid.pdf (bms.com) (Erişim tarihi: 11 Ağustos 2022).
4. Bristol Myers Squibb. Revlimid (lenalidomide) [summary of product characteristics]. Revlimid, INN-lenalidomide (europa.eu) (Erişim tarihi: 11 Ağustos 2022).

Tablo 1. Hastaların başlangıç özellikleri

Yaş (yıl), medyan (aralık)	63 (23-87)
Erkek, n (%)	274 (54,9)
Önceki tedavi sayısı, n (%)	
1	182 (36,5)
2	213 (42,7)
3	66 (13,2)
≥4	38 (7,6)
ECOG durumu, n (%)*	
0-1	393 (88,7)
2-4	50 (11,3)
Önceki OKHN, n (%)	243 (48,7)
Başlangıç PN varlığı, n (%)	98 (19,6)
Bortezomib	85 (86,7)
Talidomid	19 (19,4)
Diabetes mellitus	12 (12,2)
Vinkristin	10 (10,2)
CSF kullanımı, n (%)	188 (37,7)
VTE öyküsü, n (%)	16 (3,2)

*ECOG durumu için n=443
OKHN, otolog kök hücre nakli; CSF, koloni stimüle edici faktör (colony-stimulating factor); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PN, periferik nöropati; VTE, venöz tromboembolizm

Tablo 2. Sekonder primer maligniteler

Solid tümörler	6
Pankreas adenokarsinom	1
Prostat kanseri	1
Meme kanseri	1
Larinks kanseri	1
Skuamoz hücreli karsinom*	1
Peritoneal karsinomatoz	1
Hematolojik maligniteler	3
Myelodisplastik sendrom	2
Hodgkin lenfoma	1
Toplam	9
* Karsinom bölgesi kaydedilmemiştir.	

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

BS-04 Referans Numarası: 535

HAPLOİDANTİK NAKİLLERDE MFI EŞİK DEĞERİNİN DESENSİTİZASYON VE TRANSPLANT SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ:THD DART PROJESİ

Berrin Balık Aydın[1], Hüseyin Saffet Beköz[2], Fatma Oğuz [8], Fatma Deniz Sargın[2], Tarık Onur Tiryaki[3], İpek Yönal Hindilerden[3], Mutlu Kasar[4], Burcu Akıncı[5], Gülyüz Öztürk[5], Zeynep Arzu Yeğin[6], Emre Tekgündüz[7], Hasan Fatih Çakmaklı[9], Leylagül Kaynar[2], Elif Ünal İnce[9], Can Boğa[4]

[1]SBÜ. Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi
[6]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[7]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Erişkin Kök Hücre Nakil Ünitesi
[8]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[9]Ankara Üniversitesi, Pediatrik Hemato-onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Haploidentik kök hücre naklinde (haplo-SCT) donöre özgü anti-HLA antikorlarının (DSA) varlığı, 10 kat artmış greft yetmezliği riski ile ilişkilidir. EBMT DSA pozitifliği için bir sınır değeri olarak ortalama floresan yoğunluğu (MFI) >1000 eşik değer olarak önermekte ve alternatif bir donörün olmaması durumunda, hastaların özellikle yüksek DSA seviyeleri (>5000 MFI)nde desensitizasyon tedavisini önermektedir.

Amaç: DSA'nın greft başarısızlığı ve zayıf greft fonksiyonu riski üzerindeki etkisini ve desensitizasyon yöntemlerinin etkinliklerini değerlendirmek ve DSA'nın varlığına veya yokluğuna göre genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve relapssız mortalite (NRM) yi analiz etmekti.

Gereç ve yöntem: Hastalar yaş, cinsiyet, tanı,DRI (Hastalık Risk İndeksi), HCT-CI, CMV uyuşmazlığı, ABO uyuşmazlığı, donör-alıcı ilişkisi, kök hücre kaynağı, DSA'nın HLA lokusu, MFI düzeyi, hazırlık rejimi, gebelik öyküsü, transfüzyon öyküsü, kök hücre kaynağı, infüze edilen CD34 $^{+}\times 10^{6}$ sayısı, desensitizasyon rejimi, nötrofil engrafmanı, trombosit engrafmanı, greft yetmezliği, ikinci nakil gereksinimi ve sağkalım açısından değerlendirildi. Tüm klinik veriler, SPSS 23 yazılımı ile analiz edildi.OS ve PFS, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Ham insidans oranlarını karşılaştırmak için tek değişkenli analiz, ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular: Çok merkezli çalışmamızda ülkemizin farklı bölgelerinden 6 merkezin verilerinden yararlanıldı. Pediatrik ve erişkin haploidentik kök hücre nakli hastaları dahil edilmiş olup, 25'i kadın, 27'si erkek olmak üzere toplamda 52 hasta mevcuttu. Hastaların %40 i (21 hasta) AML tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Hastalardan 15 i PRA-,37 ü PRA + idi. DSA+ olan hasta sayısı 14 (3'ü sınıf I HLA,11'i sınıf II HLA) DSA negatif olan hasta sayısı 18 idi. 14 hastaya alternatif donörü olmadığından desensitizasyon yapılıp ardından nakle ilerlenmişti. DSA + olması durumunda 14 hastanın 6'sında ve DSA - olan 24 hastanın 8'inde exitus gözlendi. Bu durumda Ki-kare istatistiği 0,5447 ve p değeri 0.05'den büyük olup 0,49 idi. Buna göre yaşam eğrilerinin önemli ölçüde farklılaşmadığı ve ex olma süresi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı görüldü(p>0,05).(Tablo 1) MFI göre 1,01(0,99-1,02) kat daha fazla exitus riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı

değildi (p>0,05).(Tablo 2) DSA+ olan hastalardan 10'unda engrafman kaybı gerçekleşmiş olup, 8'ine ikinci kez nakil yapılmıştı. Ayrıca 7 hastada relaps, 5 hastada da engrafman yetersizliği gelişmişti.

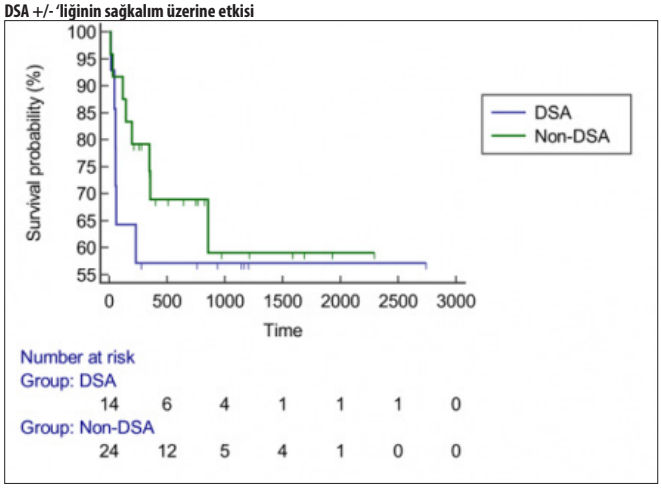
Sonuç: Haploidentik nakillerde DSA + liğinin desensitizasyona rağmen nakil sağkalımı üzerine olumsuz etkisi görülse de DSA'nın uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemek ve istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlara varmak için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: haploidentik nakil, desensitizasyon, engrafman yetmezliği

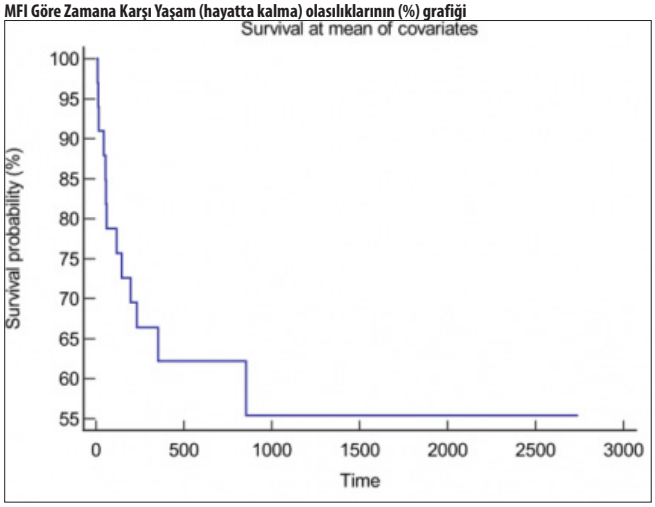
DSA +/- 'liğinin sağkalım üzerine etkisi

	EX n(%)	Non-EX n(%)	Mean Survival (% 95 CI)	Hazard Ratio (% 95 CI)	Log Rank p değeri
DSA +	6(42,86)	8(57,14)	1599,9(908,7-2291,2)	1,52(0,49-4,63)	0,49
DSA -	8(33,33)	16(66,67)	1496(1047,8-1945,9)		
Overall	14(36,84)	24(63,16)	1712(1283,3-2140,7)		

DSA +/- 'liğinin sağkalım üzerine etkisi



MFI Göre Zamana Karşı Yaşam (hayatta kalma) olasılıklarının (%) grafiği



Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

BS-05 Referans Numarası: 236

JAK2 VE JAK2V617F MRNA HEDEFLİ ALTIN NANOPARTİKÜL UYGULAMASININ JAK/STAT YOLAĞI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Berkay Tokcan[1,2], Selçuk Sözer Tokdemir[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Hedefe yönelik tedaviler özellikle kronik hastalıklarda umut vaad etmektedir. Son gelişmelerle birlikte güncel tedaviler arasında yer almaya başlayan mRNA tabanlı uygulamaların biyoyararlanımı yüksek altın nanopartiküllerle konjüge edildiğinde etkinliğinin artmış olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, JAK2V617F transkript hedefli altın nanopartikül uygulaması yapılarak hücre içi mutant transkriptin etkinliğini baskılamak ve JAK/STAT sinyal yolağı üzerindeki etkisini tespit etmek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, JAK2V617F mutasyonunu bi-allelik olarak taşıyan HEL ve mono-allelik olarak taşıyan SET-2 ile yabanil tip JAK2'ye sahip K562 hücre hatları kullanıldı. Bu hücrelere, mutant veya yabanil tip JAK2 mRNA'e karşı özel sentezletilmiş tamamlayıcı oligonukleotid bağlı altın nanopatiküller uygulandı. Nanopartiküllerle farklı sürelerde (30, 60, 90,120 dakika ve 24, 48, 72 saat) muamele edilmiş hücrelerde, hücre içi transkriptler ile eşleşerek çift zincirli yapıların oluşması ve transkript etkinliğinin baskılanması sağlandı. Ardından, JAK/STAT yolaklarıyla ilişkili *JAK2, STAT1* ve *STAT2* genlerin anlatımları gerçek zamanlı kantitatif PZR uygulamasıyla test edildi.

HEL ve SET2 hücrelerine nanopartiküllerle yapılan uyarımda, partikülün hücre içine girmesi ve değerlendirilen genlerin anlatımlarını etkileyebilmesi için 30 dakikalık süre gerektiği tespit edildi. Ayrıca bu etkinin bi-allelik mutant hücrelerde 72 saat boyunca sürdüğü, buna karşılık K562 hücre hattında ise değişimlerin sınırlı olduğu gözlendi. Genel olarak mutant JAK2 mRNA'sına özgü nanopartiküllerin JAK/STAT yolağındaki genlerin anlatımını yabani tipe göre daha uzun sürede baskıladığı gözlendi. Ancak bu durumun özellikle *in vivo* ortamda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Elde edilen sonuçlar, nanopartiküller ile mutant JAK2 mRNA bloklanmasının JAK/STAT yolak aktivasyonunu belli zaman aralığında inhibe edebileceğini ve hedef temelli tedaviler alanında umut vaadettiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: JAK2V617F, Nanopartikül, JAK/STAT

Erişkin Akut Lösemiler

BS-06 Referans Numarası: 617

AML'DE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU TEDAVİLER ALT GRUP ANALİZİ: TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ AML ÇALIŞMA GRUBU, VERİ TABANININ RETROPSEKTİF ANALİZİ

Selin Merih Urlu[1], Elçin Erdoğan[2], Merve Gökçen Polat[4], Ümit Yavuz Malkan[5], Umut Iltar[6], Emel Merve Yenihayat[4], Ceyda Aslan[7], Serhat Çelik[8], Hale Bülbül[10], İbrahim Ethem Pınar[9], İdris İnce[11], Özgür Mehtap[4], Fahir Özkalemkaş[9], İnci Alacacıoğlu[2], Hakan Göker[5], Volkan Karakuş[3]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[4]Kocaeli Üniversitesi Hastanesi
[5]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[8]Erciyes Tıp Fakültesi
[9]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
[10]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[11]Gaziantep Dr.ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Akut myeloid lösemide (AML) son zamanlardaki gelişmeler klinik pratiği önemli ölçüde etkilemektedir. Bu gelişmeler teşhis ve prognoz için genomik anormalliklerin klinik değeri, AML'ye kalıtsal yatkınlık klinik önemi, minimal rezidüel hastalığın değerlendirilmesi ve bunların terapötik yanıt ve hastalık riskini değerlendirmedeki yararlarını içermektedir. Tüm bu gelişmeler ışığında performansı aktif tedaviler için uygun olmayan bir grup bulunmaktadır. Biz de Türk Hematoloji Derneği AML çalışma grubu olarak ilk sıra tedavide düşük yoğunluklu tedavilerin sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Method: Türk Hematoloji derneği AML çalışma grubunun çok merkezli çalışmasında hasta verileri geriye dönük olarak arşiv ve dosya kayıtlarından tarandı. İlk sıra tedavide düşük yoğunluklu tedavi alan toplam 48 hasta incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, takip süresi, malignite hikayesi, ekstramedüller tutulumu, sitogenetik riski, indüksiyon tedavisine yanıtı gibi verileri incelendi.

Bulgular: İlk sıra tedavi olarak düşük yoğunluklu tedavi alan 48 hastanın 26'sı erkek, 22'si kadındı. Ortalama yaş 71(41-86) olup ortanca takip süresi 22 aydı(9,9-34,1). Hastaların 7'sinde malignite öyküsü, 3'ünde beraberinde ekstramedüller tutulum mevcut idi. 10 hastanın sitogenetik risk durumu bilinmezken, 6 hasta düşük risk, 24 hasta orta risk, 8 hasta ise yüksek risk grubuna girmekteydi. Düşük yoğunluklu tedaviler olarak merkezlerin sırasıyla tercih ettikleri ilaçlar Azasitidine(n=31), Desitabine(n=5), Sitarabin(n=8) ve diğer tedaviler(Azasitidine+Venetoklaks;n=4) idi. Progresyonsuz sağkalım(PFS) düşük risk grubunda anlamlı saptanırken (p:<0.05), indüksiyon tedavileri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.43).

Ortalama genel sağkalım (OS) 11.2(7-15.5) aydı. OS risk grupları ve indüksiyon tedavileri arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.32). Tam yanıt oranları Azasitidine kolunda %51.6, Desitabine %60, Sitarabin %62.5, diğer tedavilerde %75 ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0.61).

Sonuç: Akut myeloid lösemi yaşlı erişkinlerin hastalığı olup ortalama tanı yaşı 68'dir. Akut myeloid löseminin tedavisi yoğun indüksiyon tedavisini takiben konsolidasyon kemoterapisi ve/veya allojenik kök hücre naklinden oluşmaktadır. Bu yaş gruplarında eşlik eden hastalıklar nedeniyle hastalar yoğun indüksiyon tedavisi alamamaktadırlar. Bu hastalar düşük yoğunluklu tedaviler (hipometile edici ilaç, düşük doz sitarabin) almaktadırlar. Tek başına azasitidine tedavisi ile tam yanıt oranları %30 ve altında olup toplam sağkalım bu grupta 1 yıldan azdır. Ancak bu grupta hipometile edici ilaç ve venetoklaks kombinasyonları %66.4 yanıt oranları ve toplam sağkalımda uzama ile umut vaat edici ilaçlar olarak güncel klinik pratiğe girmiştir. AML çalışma grubu verileri incelendiğinde hipometile edici ilaç ve venetoklaks kombinasyonu tedavileri vaka sayıları oldukça az olup tek başına verilen hipometile edici ilaç ya da siterabin tedavileri arasında yanıt oranları ve toplam sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kendi verilerimizi oluşturabilmek ve yurtdışı verileri ile karşılaştırabilmek için daha fazla vaka sayısı ve güncel klinik pratikte uygulamaya giren hipometile edici ilaç ve venetoklaks kombinasyon verilerini arttırmak gereklidir. 1 yıl içerisinde güncel verilerle birlikte Türkiye AML çalışma grubu olarak daha fazla vaka ve merkez ile kendi verilerimizi oluşturabilmeyi planlamaktayız.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, düşük yoğunluklu tedaviler, Türkiye veri tabanı

Tablo 1.

Cinsiyet, n(%)	Erkek	26 (54,2)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	22 (45,8)	
Tanı yaşı,Ortanca (min-maks)		71 (41-86)	
Ortanca takip süresi, ay (%95 güven aralığı)		22,0 (9,9-34,1)	
Malignite hikayesi, n (%)		7 (14,9)	
Ekstramedüller tutulum, n(%)		3 (6,3)	
Sitogenetik risk, n(%)	Düşük	6(12,5)	
Sitogenetik risk, n(%)	Orta	24(50,0)	
Sitogenetik risk, n(%)	Yüksek	8(16,7)	
Sitogenetik risk, n(%)	Bilinmiyor	10(20,8)	
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Azasitidine (n=31)	Yanıtsız/progresif	3 (9,7)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Azasitidine (n=31)	Tam yanıt	16 (51,6)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Azasitidine (n=31)	Kısmi yanıt	12 (38,7)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Desitabine (n=5)	Yanıtsız/progresif	-
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Desitabine (n=5)	Tam yanıt	3 (60,0)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Desitabine (n=5)	Kısmi yanıt	2 (40,0)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Sitarabin (n=8)	Yanıtsız/progresif	-
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Sitarabin (n=8)	Tam yanıt	5(62,5)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Sitarabin (n=8)	Kısmi yanıt	2 (40,0)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Diğer (n=4)	Yanıtsız/progresif	1 (25,0)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Diğer (n=4)	Tam yanıt	3 (75,0)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n(%)	Diğer (n=4)	Kısmi yanıt	-

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Sözel Bildiriler

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-01 Referans Numarası: 430

RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ISATUXİMAB TEDAVİSİYLE GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ: IONA-MM ÇALIŞMASI İLK ARA ANALİZİ

Meral Beksaç[1], Elisabet E. Manasanch[2], Michele Cavo[3], Wolfgang Knauf[4], Nobuhiro Tsukada[5], Christina Tekle[6], Zhenming Zhao[6], Thomas Martin[7]

[1]Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[2]Department Of Lymphoma/myeloma, The University Of Texas Md Anderson Cancer Center, Houston, Tx, ABD
[3]Ircss Azienda Ospedaliero-universitaria Di Bologna, Istituto Di Ematologia, Bologna, İtalya
[4]Centrum Für Hämatologie & Onkologie Bethanien, Frankfurt Am Main, Almanya
[5]Division Of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, Tokyo, Japonya
[6]Sanofi, Cambridge, Ma, ABD
[7]Department Of Hematology, University Of California At San Francisco, San Francisco, Ca, ABD

Temel Bilgiler: Isatuximab (Isa), spesifik bir CD38 epitopunu hedefleyen ve birkaç mekanizma aracılığıyla miyelom hücresi ölümüne neden olan bir anti-CD38 monoklonal antikordur. Faz 3 ICARIA-MM ve IKEMA çalışmalarına dayanarak, sırasıyla Isa artı pomalidomid (P) ve deksametazon (d; Isa-Pd) ya da karfilzomib (K) ve d (Isa-Kd) tedavileri Relaps Refrakter Multipl Miyelom (RRMM) hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Şu anda Isa-Pd/Isa-Kd ile tedavi edilen hastalar için sınırlı gerçek yaşam kanıtı (RWE) mevcuttur. Girişimsel olmayan, gözlemsel IONA-MM çalışmasının (NCT04458831) ilk ara analizinde, gerçek yaşam koşullarında Isa ile tedavi edilen RRMM hastaları için başlangıç özellikleri, tedavi maruziyeti ve tedaviye bağlı advers olaylar ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır.

Yöntemler: Birden fazla tedavi basamağı uygulanmış olan ≥18 yaşındaki RRMM hastalarının çalışma için uygun olduğu kabul edilmiştir. Hastalar prospektif olarak ve retrospektif (kayıttan önce ≤3 ay Isa maruziyeti) olarak kaydedilmiştir. Tedaviyi yürüten hekim, Isa tedavisini kayıttan önce ve bağımsız olarak belirlemiştir; tedavi süresi, yerel prospektüse/düzenlemelere dayanarak belirlenmiştir. AE'ler ve laboratuvar anormallikleri, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri versiyon 5.0'a göre derecelendirilmiştir.

Bulgular: 13 Ağustos 2020 ile 22 Şubat 2022 arasında, 6 ülkeyi kapsayan 38 çalışma merkezinde 112 hasta kaydedilmiş ve ≥1 doz Isa-Pd (n=81), Isa-Kd (n=26) veya diğer Isa rejimlerini (n=5) kullanmıştır. Isa ile yapılan benzer Faz 3 çalışmalardaki başlangıç özellikleriyle karşılaştırıldığında, IONA-MM çalışmasında Isa-Pd/Isa-Kd kullanan hastaların daha büyük bir bölümünün ≥75 yaşında ve ISS evre III hastalık evresinde olduğu kaydedilmiş ve Isa-Kd hastalarının daha küçük bir bölümünde yüksek riskli sitogenetik özellikler saptanmıştır. Isa-Pd ve Isa-Kd gruplarındaki hastaların sırasıyla %31,5 ve %23,1'ine daha önce ≥4 tedavi basamağı uygulanmıştır. Kullanılan daha önceki tedaviler ve çalışma ilaçlarının rölatif doz yoğunluklarına ilişkin veriler Kongrede paylaşılacaktır. Veri kesme tarihinde, medyan (min-maks) Isa maruziyeti süresinin Isa-Pd için 5,4 (0–18,8) ay ve Isa-Kd için 6,2 (0–10,6) ay olduğu ve hastaların halen %79'unun Isa-Pd ve %74,1'inin Isa-Kd kullanmaya devam ettiği kaydedilmiştir. Tüm derecelerdeki TEAE'ler Isa-Pd ile 52 (%64,2) hasta ve Isa-Kd ile 16 (%61,5) hastada ortaya çıkmıştır; Derece 3-4 TEAE'ler Isa-Pd ve Isa-Kd ile sırasıyla 36 (%44,4) ve 10 (%38,5) hastada; ciddi TEAE'ler 21 (%25,9) ve 8 (%30,8) hastada; çalışma tedavisi sırasındaki fatal TEAE'ler 4 (%4,9; 2 [sepsis], 1 [septik şok] ve 1 [kilo alamama]) ve 1 (%3,8; pnömoni) hastada ve Isa tedavisinin bırakılmasına yol açan TEAE'ler 6 (%7,4) ve 3 (%11,5) hastada meydana gelmiştir. Yanıt verileri yakında alınacaktır.

Varılan Sonuçlar: IONA-MM çalışmasının bu ilk ara analizinde, hastaların başlangıçtaki özelliklerinin ICARIA-MM/IKEMA çalışmasında görülen özelliklere benzerlik gösterdiğini ve dengeli olmayan birkaç yön olduğunu bildirmekteyiz. Hem Isa-Pd hem de Isa-Kd tedavilerinin rutin klinik uygulamada yönetilebilir bir güvenlilik profili vardır. Bu veriler, klinik çalışmalar dışında ve daha geniş popülasyonlarda RRMM'de Isa kullanımını destekleyen RWE sağlamaktadır. IONA-MM çalışmasına hasta kaydı devam etmektedir ve belirlenen örneklem büyüklüğüne (1100 hasta) ulaşılıncaya kadar devam edecektir.

Anahtar kelimeler: CD38, isatuximab, monoklonal antikor, multipl myelom, gerçek yaşam deneyimi, relaps refrakter, IONA-MM

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-02 Referans Numarası: 275

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMÜNGLOBULİN AĞIR ZİNCİR MUTASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Berk Örüncü[1], Güldane Cengiz Seval[2], Seher Yüksel[3], Şinasi Aygün[3], Muhit Özcan[2], Işınsu Kuzu[3], Önder Arslan[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Kronik lenfositik lösemi (KLL); B lenfositlerden köken alan, görülme sıklığı yaşla artan ve klinik seyri değişken bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyri, klinik evrenin yanında IGHV mutasyonundan ve bu mutasyona eşlik edebilen diğer klinik durumlardan etkilenmektedir.

Amaç: Bu çalışmada Türkiye'de ilk defa IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisini araştırmak ve bu mutasyona eşlik edebilen klinik durumları göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından 2010-2020 yılları arasında KLL/SLL tanısı ile takip edilen ve IGHV mutasyonu araştırılan 96 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tedavileri, tedavi sonuçları retrospektif ve kesitsel olarak incelendi. Ki-kare testi, Fisher'in kesin testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arasında demografik özellikler karşılaştırıldı. Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve genel sağ kalım (OS) analiz edildi ve logrank testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: IGHV mutasyonu yorumlanamayan 5 hasta bulunmaktadır. Kalan 91 hastanın %47,3'ünde (n=43) mutant IGHV (M-IGHV), %52,7'sinde (n=48) mutant olmayan IGHV (UM-IGHV) saptanmıştır. Artmış CD38 ve CD49d ekspresyonu, UM-IGHV ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla p=0,01 ve p<0,001). ZAP70 ekspresyonu ile IGHV mutasyonu arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,137). IGHV mutasyonu ile lenfosit ikilenme zamanı (LDT) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p=0,271). IGHV mutasyonu ile 1. sıra tedavi yanıtı ve yanıt sonrası hastalık nüksü arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla p=0,537 ve p=0,133). IGHV mutasyonu ile ilk tedaviye kadar geçen süre (TTFT) ve ölüm arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,018 ve p=0,023). IGHV mutasyonu ile PFS veya OS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0,759 ve p=0,178).

Sonuç: Çalışmamızda amaçlandığı gibi ülkemizde ilk defa IGHV mutasyonunun KLL'deki etkisi araştırılmıştır ve bu mutasyona eşlik edebilen durumlar ortaya konmuştur. IGHV mutasyonunun daha büyük hasta grupları üzerinde incelenmesi, TP53 mutasyonunun da değerlendirmeye alınması, bu mutasyonların hastalık üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi (KLL), IGHV, Türkiye

Tablo 1. Çalışmadaki hastaların temel özellikleri

Erkek	57 (59,4)
Kadın	39 (40,6)
Ortanca yaş	60 (34-93)
Ortanca lenfosit sayısı	15.500 (2.330-420.000)
Rai evresi 1-4	63,7 (58)
Binet evresi B veya C	37,4 (34)
M-IGHV	47,3 (43)
UM-IGHV	52,7 (48)
B2M ≥3,5 mg/l	30,5 (18)
LDT <6 ay	10,7 (9)
Tedavi almış	51,1 (46)
Ortanca takip süresi	41 (0-181)

Tablo 2. Çalışmadaki hastaların akım sitometri ve sitogenetik verileri

	Pozitif	*Negatif*	*Toplam*
CD38 ≥%30	32,6 (29)	67,4 (60)	89
CD49d ≥%30	37,2 (32)	62,8 (54)	86
ZAP70 ≥%20	38,2 (34)	61,8 (55)	89
Del(11q)	19,4 (14)	80,6 (58)	72
Del(17p)	12,8 (10)	87,2 (68)	78
Trizomi 12	18,8 (13)	81,2 (56)	69
Del(13q)	54,2 (39)	45,8 (33)	72

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-03 Referans Numarası: 637

ERİTROSİT MEMBRAN BOZUKLUKLARININ FTIR SPEKTROSKOPİSİ İLE ARAŞTIRILMASI: ERİTROSİT, LÖKOSİT VE PLAZMA ÖRNEKLERİYLE ÖN ÇALIŞMALAR

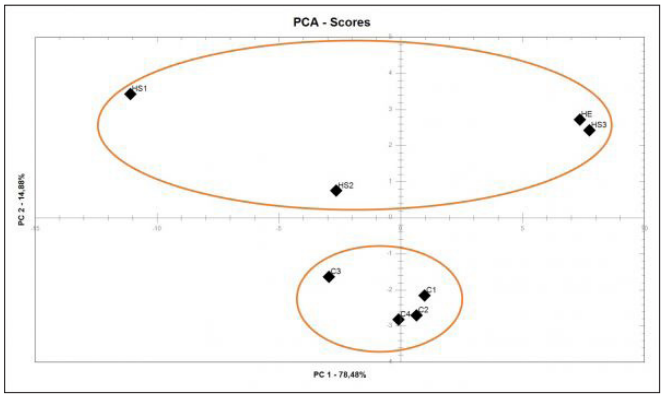
F. Duygu Özel Demiralp[1], Seçil Karahisar Turan[2], Naşit İğci[3], Beycan Ayhan[4], Selen Peker[5], Nejat Akar[6]

[1]Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[2]Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
[3]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-edebiyat Fakültesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir
[4]Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara Üniversitesi, Ankara
[5]Tıbbi Biyoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara
[6]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara

Giriş ve Amaç: Eritrosit membran bozuklukarı farklılaşmış alyuvar morfolojisi ile sınıflandırılır ve herediter sferositoz (HS), herediter eliptositoz (HE) ve ilişkili hastalıkları içerir. Bu hastalıkların tanısı için çeşitli testler kullanılmakla birlikte bunlardan hiç biri tek başına tüm vakaları tanımlamak için yeterli değildir ve bazı durumlarda birden fazla teste ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, eritrosit, lökosit ve plazma örneklerinde eritrosit membran bozukluğu sonucunda oluşabilecek moleküler seviyedeki farklılıkların Fourier-dönşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) tekniği ile araştırılmasıdır.

Materyal ve Yöntem: Kontrol ve eritrosit membran bozukluğuna sahip kişilerden alınan plazma, lökosit ve eritrosit örnekleri ölçümler için liyofilize edilmiştir. Orta kızılötesi bölgede FTIR spektrumları elde edilmiştir ve parmak izi bölgesi analizlerde kullanılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Elde edilen spektrumlardaki bulunan piklerin dalgasayıları ve alanları belirlenmiş, farklılıklar student t-testi ile analiz edilmiş ayrıca çok değişkenli analiz yöntemleri olarak da temel bileşen analizi (TBA) ve hiyerarşik kümeleme analizi (HKA) kullanılmıştır. Kontrol ve hasta örnekleri arasındaki en belirgin farklılıklar plazma örneklerinde görülmüştür. Bu örneklerde gruplar arasında kolesterol ester ve yağ asidi pikleri istatistiki olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ayrıca hasta ve kontrol plazma örnekleri TBA ile birbirinden ayrılmıştır. Bu çalışma ile eritrosit membran bozukluğuna (HS ve HE) sahip hastaların kan bileşenleri FTIR yöntemi ile ilk defa çalışılmıştır ve tekniğin hastalıkla ilgili moleküler değişimleri belirlemede faydalı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile hastalarda sadece eritrositlerin dışında plazma gibi örneklerin hastalığın tanısında potansiyeli olduğu görülmüştür. Bu ön çalışmanın ardından daha fazla örnek sayısı ile yapılacak araştırmalar yöntemin kullanılabilirliğini ortaya koyacaktır ve hastalıkların mekanizmasına dair veri sağlayacaktır.
Anahtar kelimeler: Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, FTIR spektroskopisi, biyomplekküller, temel bileşenler analizi



PCA, eritrosit membran bozukluğu (HS-HE) olan ve kontrol plazma örneklerini ayırmıştır.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-04 Referans Numarası: 169

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÇÜLEBİLİR KALINTI HASTALIK VE KİMERİZM İZLEMİNİN NÜKSÜ ÖNGÖRMEDE ETKİNLİKLERİ

Sinem Başak Tan Öksüz[1], Güldane Cengiz Seval[2], Klara Dalva[2], Serdar Sezer[3], Selami Koçak Toprak[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) akut lösemi hastaları için hayat kurtarıcı bir tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası nüks tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Kimerizmi düzeylerinin ve ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) izleminin nüks tespiti için yararlı yöntemler olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır. Ancak bu iki yaklaşımdan hangisinin en iyi bilgilendirmeyi sağladığı belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda akut miyeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının nakil sonrası süreçte kimerizm ve ile ÖKH değerlendirilme sonuçlarının nüksü öngörmedeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

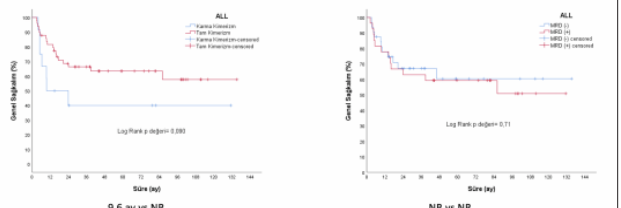
Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 2010-2021 yılları arasında akut lösemi nedeniyle AHKHN yapılmış, 28.gün kontrolünde morfolojik tam yanıt izlenen olan hastalar (n=264) retrospektif olarak araştırmaya alınmıştır. AHKHN sonrası 28. gün, 2., 3., 6. ve 12. aylardaki STR-PCR ile değerlendirilen ayrışmamış ve T-hücre kimerizm yüzdeleri, AHKHN sonrası 28. gün, 3. ve 12. aylardaki multiparametrik akım sitometri (MFC) ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ile değerlendirilen ÖKH sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nüks gelişen ve gelişmeyen AML hastaları kıyaslandığında nüks gelişen hastalarda 3. ayda (%55,2 vs %22, p<0,001) ve 12. ayda (%54,3 vs %9,8, p<0,001) akım sitometri ile ÖKH pozitifliği, 3.ay (%33,3 vs %8,8 p<0,001), 6. ay (%32 vs %11,8, p=0,007) ve 12. ayda (%36,1 vs %2,9, p<0,001) ise karma kimerik olan hasta oranının istatistiksel açıdan nüks gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Nüks gelişen 68 AML hastası değerlendirildiğinde MFC ile ÖKH pozitifliği hastaların 41'inde (%60,29 [%95 GA:%47,70 -%71,97]), STR-PCR ile karma kimerizm saptanması ise hastaların 26'sında (%38,24 [%95 GA: %26,71-%50,82]) nüksü öngörebildi. Moleküler ÖKH verisi olan 19 hastanın 14'ünde (%73,68) nüks gelişmeden önce moleküler ÖKH pozitifliği görüldü. Çok değişkenli analizde AML hastalarında nakil öncesi aktif hastalık (HR:3,47, %95 GA:1,53-7,83, p=0,003), 3. ay ayrışmamış karma kimerizm (HR:2,47, %95 GA:1,10-5,56, p=0,029) ve 3. ay akım sitometride ÖKH pozitifliği (HR:3,69, %95 GA:1,84-7,41, p<0,001) nüks için bağımsız risk faktörü olarak bulundu. ALL hastaları değerlendirildiğinde nüks gelişen hastalarda 3. ayda (%66,7 vs %41,5, p=0,05) ÖKH pozitifliği, 3. ay (%50 vs %3,8, p<0,001) ve 6 ayda (%31,3 vs %3,1 p=0,012) ise karma kimerik olan hasta oranının istatistiksel açıdan nüks gelişmeyen hastalardan daha yüksek olduğu saptandı. Nüks gelişen 27 ALL hastası değerlendirildiğinde MFC ile ÖKH pozitifliği ile hastaların 15'inde (%55,56 [%95 GA:%35,33 - %74,52]), STR-PCR ile karma kimerizm saptanması ise hastaların 10'unda (%37,04 [%95 GA:%19,40 - %57,63]) nüksü ön görebildi. Moleküler ÖKH verisi olan 7 hastanın 5'inde (%71,4) nüks gelişmeden önce moleküler ÖKH pozitifliği görüldü. ALL hastalarında veriler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde yalnızca T-ALL tanısı (HR:3,94, %95 GA:1,29-12,09, p=0,016) nüks için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç: Nüks olan AML hastalarında ÖKH varlığı nüksü karma kimerizme kıyasla daha yüksek duyarlılıkta saptamıştır. 3. ayda saptanan ÖKH varlığı ve ayrışmamış karma kimerizm nüks gelişimi, genel sağkalım ve nükssüz sağkalım açısından prognostik öneme sahiptir. Nüks gelişiminde etkili olan prognostik faktörler değerlendirildiğinde 3. ayda ÖKH saptanmasının nüks riskini en çok artıran faktör olduğu bulunmuştur. Nüks olan ALL hastalarında ÖKH varlığı nüksü karma kimerizme kıyasla daha yüksek duyarlılıkta saptamıştır. AML'nin aksine 3. ayda saptanan ÖKH varlığı ve ayrışmamış karma kimerizm nüks gelişimi, genel sağkalım ve nükssüz sağkalım için prognostik bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Çalışmamız AML hastaları için MFC ile ÖKH tespitinin STR-PCR ile kimerizm analizine göre üstünlüğünü ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, multiparamektrik akım sitometri, ölçülebilir kalıntı hastalık, kimerizm

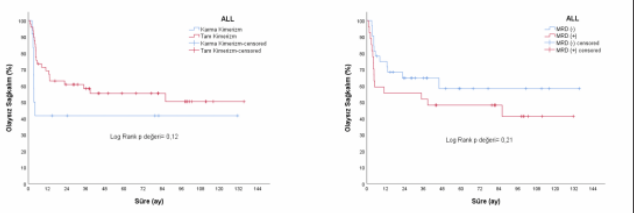
- **ALL HastalarındaAHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi**



9,6 ay vs NR
p=0,090

NR vs NR
p=0,71

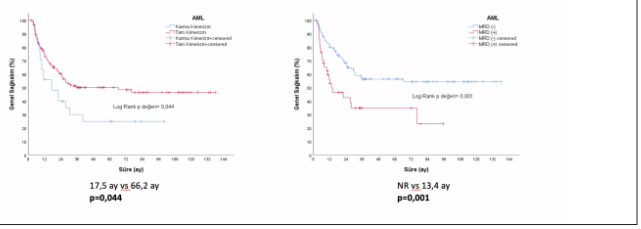
- **ALL HastalarındaAHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Nükssüz Sağkalım Üzerine Etkisi**



3,5 ay vs NR
p=0,12

NR vs 38,8
p=0,21

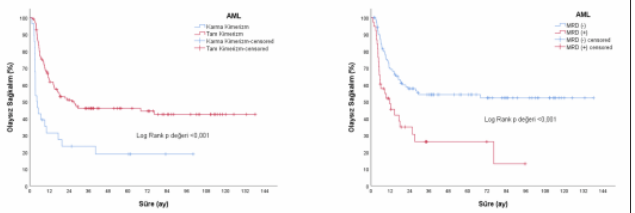
- **AML Hastalarında AHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi**



17,5 ay vs 66,2 ay
p=0,044

NR vs 13,4 ay
p=0,001

- **AML Hastalarında AHKHN sonrası Kimerizm ve Akım Sitometri ile ÖKH Sonuçlarının Nükssüz Sağkalım Üzerine Etkisi**



4,2 ay vs 27,2 ay
p<0,001

NR vs 11,6 ay
p<0,001

- **AHKHN Sonrası Akım Sitometri ile ÖKH İzlemi**

ÖKH Durumu	AML (n=186)		p değeri	ALL (n=78)		p değeri
	Nüks gelişen (%)	Nüks gelişmeyen (%)		Nüks gelişen (%)	Nüks gelişmeyen (%)	
28 gün, n=257	n=67	n=126	0,19	n=26	n=48	0,58
ÖKH negatif	48 (71,6)	93 (80,2)		14 (53,8)	29 (60,4)	
ÖKH pozitif	19 (28,4)	23 (19,8)		12 (46,2)	19 (39,6)	
3 ay, n=223	n=58	n=100	<0,001	n=24	n=41	0,050
ÖKH negatif	26 (44,8)	78 (78)		8 (33,3)	24 (58,5)	
ÖKH pozitif	32 (55,2)	22 (22)		16 (66,7)	17 (41,5)	
12 ay, n=122	n=35	n=51	<0,001	n=11	n=25	0,25
ÖKH negatif	16 (45,7)	46 (90,2)		6 (54,5)	19 (76)	
ÖKH pozitif	19 (54,3)	5 (9,8)		5 (45,5)	6 (24)	

- **AHKHN Sonrası Nüksü Öngörmede Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması**

AML Hastalarında Sonrası Nüks	AHKHN	Tek Değişkenli Analiz HR (%95 Güven Aralığı)	p değeri	Çok Değişkenli Analiz HR (%95 Güven Aralığı)	p değeri
Erkek cinsiyet		1,86 (1,14-3,05)	0,014	1,81 (0,89-3,69)	0,10
Yaş		1,00 (0,98-1,01)	0,67	0,99 (0,97-1,01)	0,35
Kan grubu uyumsuzluğu		1,37 (0,84-2,21)	0,21	1,68 (0,79-3,55)	0,18
Nakilde aktif hastalık		2,48 (1,51-4,09)	<0,001	3,47 (1,53-7,83)	0,003
Yüksek risk		0,61 (0,36-1,05)	0,075	0,68 (0,31-1,49)	0,33
ATG kullanımı		1,39 (0,86-2,24)	0,18	1,74 (0,79-3,82)	0,17
HCVHH varlığı		0,51 (0,28-0,93)	0,028	0,72 (0,32-1,65)	0,44
3. ay ayrışmamış karma kimerizm		3,78 (2,20-6,48)	<0,001	2,47 (1,10-5,56)	0,029
3. ay akım sitometri ile ÖKH pozitifliği		2,69 (1,43-5,04)	0,002	3,69 (1,64-7,41)	<0,001

ALL Hastalarında AHKHN Sonrası Nüks	Tek Değişkenli Analiz HR (%95 Güven Aralığı)	p değeri	Çok Değişkenli Analiz HR (%95 Güven Aralığı)	p değeri
T-ALL tanısı	1,67 (0,78-3,55)	0,19	3,94 (1,29-12,09)	0,016
Erkek cinsiyet	1,93 (0,78-4,78)	0,16	0,95 (0,26-3,54)	0,94
Yaş	1,01 (0,98-1,05)	0,52	1,04 (0,98-1,10)	0,16
Nakilde aktif hastalık	3,24 (1,37-7,68)	0,008	1,73 (0,90-10,03)	0,54
Yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimi	2,30 (0,68-7,74)	0,18	2,51 (0,31-20,74)	0,39
3. ay ayrışmamış karma kimerizm	2,61 (1,07-6,38)	0,036	0,66 (0,15-2,94)	0,59
3. ay akım sitometri ile ÖKH pozitifliği	1,73 (0,68-4,40)	0,25	2,38 (0,74-7,66)	0,15

Kısaltmalar: AHKHN:Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, ÖKH:Ölçülebilir Kalıcı Hastalık, ATG:Anti-timosit globulin, hCVHH: Hepatit graft versus host hastalığı HR:Hazard ratio

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-05 Referans Numarası: 577

YENİ NESİL DİZİLİM ANALİZİNE GÖRE BELİRLENEN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLERİN NÜKS VE DİRENÇLİ MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ETKİNLİĞİ

Güldane Cengiz Seval[1], Işınsu Kuzu[2], Seher Yüksel[2], Hülya Yılmaz[1], Gül Yüksel[1], Gülşah Kaygusuz[2], Klara Dalva[1], Muhit Özcan[1], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı

Giriş: Tanıda veya nükstte gelişen çoklu genetik değişimler multipl miyelom (MM) için sadece prognoz belirleyici değil aynı zamanda klonal evrim için de kanıt sağlayıcı değere sahiptir. Bu çalışmada; Yeni Nesil Dizilim (Next Generation Sequencing (NGS)) yöntemi ile nüks ve dirençli MM hastalarının mutasyonel profilinin araştırılması ve hedeflenen mutasyonu saptanan hastaların 'endikasyon dışı onay' sonucunda uygulanan klinik tedavi sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Merkezimizde Kasım 2018 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında MM tanısı ile takip edilen 30 hastada NGS çalışılmıştır. Plazma hücreleri kemik iliği örneğinden mikroboncuklu ayırma kiti (EasySep™ Human CD138 marker (StemCell Technologies)) kullanılarak izole edilmiştir. DNA ise kemik iliği infiltre hastalarda kemik iliği aspirasyon yaymasından ve ekstramedüller tutulumu olan vakalarda ise FFPE doku örneklerinden, manyetik boncuk ile çoğaltılmış hücrelerden elde edilmiştir. NGS yöntemi, QIAseq hedeflenen DNA (12)-insan miyeloid neoplazma paneli (bütün ekzonları ve ekzon-intron bağlantılı 141 hedef gen) ile İllumina Miseq platformunda (USA) uygulanmıştır.

Sonuçlar: Yirmi sekiz çoklu sıra tedavi kullanmış ve iki yeni tanı miyelom hastasından 32 örnek çalışıldı. Ortalama 57 yaşında (aralık: 39-87 yaş) olan kadın/erkek: 12/18 hastaya ortalama 4 sıra (aralık: 1-13) miyelom tedavisi verilmişti. 141 gen içeren panelden 26 gende 59 mutasyon tespit edildi (Figür-1). Bu tekrarlayan genomik bozukluklar ve eşlik eden yanlış (missense) protein kodlama değişiklikleri yeni tanı iki olgu dahil olmak üzere bütün hastalarda saptandı. RAS/MAPK gen yolağının mutasyonlarına en sık rastlanıldı. Sıcak nokta mutasyonu olarak KRAS'da kodon 61, NRAS'da kodon 61 ve 13 ayrıca BRAF'da kodon 600 tespit edildi. İki yeni tanı MM hastasının PTEN ve KRAS mutasyonlarını taşıdığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların 12'sinde ekstramedüller hastalık (EMH) tespit edildi. EMH varlığına göre mutasyonlar karşılaştırıldığında; NRAS/KRAS (%50), BRAF (%8,3) ve TP53 (%50) olarak görüldü.

Tedaviler: Bütün bu sonuçlara dayanarak Sağlık Bakanlığı'ndan alınan endikasyon dışı onay ile Everolimus (PTEN mutasyonu için) (Hasta-1,11) veya Trametinib (KRAS mutasyonu için) (Hasta- 3,5,6,9) Pomalidomid (EvoPomDex) ± Daratumumab veya Tra-PomDex kombinasyonları kullanıldı. BRAF mutasyonu saptanan bir hasta ise vemurafenib ile tedavi edildi.

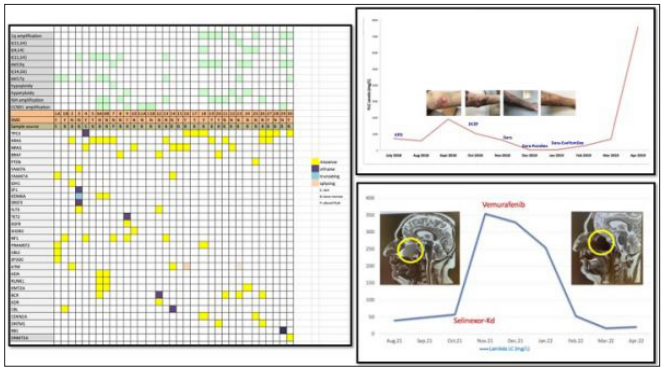
Hasta-1'in ciltte yaygın EMH, Dara-EvoPomDex kombinasyonu ile geriledi. Başlangıç lezyonlarının tümüyle kaybolduğu (Figür-2) ancak tedavinin birinci ayında ÇİKY'a ulaşabilen yanıt süresinin sadece iki ay olduğu görüldü. Daha sonra gelişen direnç ve yeni lezyonlara rağmen hasta EMH gelişimden sonra bir yıl yaşayabildi.

Hasta-5, plazma hücre lösemi, TraPomDex tedavisinin üçüncü ayında ÇİKY elde edildi fakat allojeneik kök hücre nakli sonrası hasta kaybedildi. Hasta-6'da da EMH mevcuttu ve yedinci basamak tedavi olarak TraPomDex

kullanıldı. TraPomDex tedavisine çok iyi yanıt veren hastada ishal, enfeksiyon ve pansitopeni en belirgin yan etkiler olarak görüldü. Hastanın biyokimyasal yanıtı geçici ÇİKY'tı, enfeksiyona bağlı tedaviye ara verildiği sırada yanıtını kaybetti. TraPomDex tedavisi başlandıktan dört ay sonra hasta kaybedildi. Hasta-20'de vemurafenib tedavisi ile en iyi ÇİKY elde edildi ancak tedavinin 6. ayında EMH ile nüks gelişti.

Tartışma: Bizim deneyimimiz beklenen yaşam süresinin 3 ayın altında olduğu monoklonal antikorlar dahil tüm seçenekleri tüketmiş olan hastalarda sürekli yanıt sağlanamasa da bir yıla uzayabilen yaşam süresi son derece umut verici görünmektedir. Tüm hastalarımızın takiplerinde tedavi direnci gelişmiş olması, tek mutant hedefin tek ilaçla hedeflenmesinin klonal evrimi engellenemeyeceğini göstermektedir. En son Vemurafenib kullanılan hastamızda da bu gözlenmiştir. Ancak Elnaggar ve ark.'nın da bunu fark ederek çok sayıda anti-BRAF tedaviyi başarıyla uygulaması gelecek için ümid vaad etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, yeni nesil dizilim analizi, trametinib, vemurafenib



Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-06 Referans Numarası: 86

TÜRK LİYOFİLİZE PLAZMASI ÜRETİM METODU STANDARDİZASYON ÇALIŞMALARIMIZIN SONUÇLARI: SERİ ÜRETİM HEDEFİ ÖNCESİ SON DÖNEMEÇ

Özgür Esim[1], Soner Yılmaz[2], İbrahim Eker[3], Rıza Aytaç Çetinkaya[4], Aytekin Ünlü[5]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bölge Kan Merkezi
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Harp Cerrahi Bilim Dalı

Giriş: Askeri ve sivil yaralanmalarda, endikasyon varlığında plazma transfüzyonunun olay yerinde ve hastane öncesinde yapılması, kanama kontrolü açısından çok daha başarılı sonuçlar sağlar. Dondurularak kurutulmuş plazma olarak da bilinen Liyofilize Plazma (LyP), oda sıcaklıklarında saklanabilen ve birkaç dakikalık rekonstitüsyon sonrasında transfüzyona hazır hale gelen toz halinde plazmadır. İlk olarak 2016 yılında başladığımız Türk Liyofilize Plazması (TRLyP) üretim çalışmalarımıza, TRLyP seri üretiminde kullanılabilecek ve uluslararası kalite standartlarına uygun en etkin liyofilizasyon metodunu saptamak amacıyla devam edildi.

Yöntem: Çalışma, Sağlık Bakanlığı Kan Kurulu ve etik kurul onayı alınarak yapıldı. Gülhane Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bölge Kan Merkezi'nde 6 sağlıklı erkek gönüllünün her birinden, sitratlı kan tüplerine (Vacutainer®Becton Dickinson, East Rutherford, NJ, ABD) alınan 6'şar ml kan örneği 5000 rpm'de 5 dakika süre ile santrifüj (Nüve A.Ş, Ankara, Türkiye) işlemine tabi tutuldu. İşlem sonucu elde edilen 3'er ml'lik plazmaların faktör V, faktör VIII ve fibrinojen aktiviteleri analiz edildi. Daha sonra plazmaların her biri, ayrı ayrı cam petri kaplarına alınarak, 18°C/dk hız ile -40 °C'de dondurduldu. Ardından liyofilizasyon işlemine geçildi. Bu işlem için Christ Gamma 2-20 Liyofilizasyon cihazı (Almanya) kullanıldı. Cam petri kaplarındaki -40 °C'de dondurulmuş plazmalardan 3 tanesi +10°C'de, diğer 3 tanesi'de -20°C'de 0,05 mBar basınç altında 48 saat bekletildi. Elde edilen liyofilize plazmalar 15 gün boyunca oda sıcaklığında bekletildilten sonra, her biri 3 mL LyP elde edilecek kadar saf su ile rehidrate edildi. Liyofilize plazmanın rekonstitüsyonu 1 dakikadan kısa sürede gerçekleşti ve FV, FVIII ve Fibrinojen aktivitesi tekrar analiz edilerek, liyonizasyon öncesindeki sonuçlarla karşılaştırıldı. Faktör aktiviteleri Colting yöntemi ile STA Compact Max (Fransa) cihazında çalışıldı. Analiz sonuçları % aktivite olarak raporlandı. Çalışma DIAGNOSTICA STAGO TURKEY A.Ş. tarafından finanse edildi.

Sonuçlar: 2016 yılında geliştirdiğimiz ilk TRLyP üretim metodumuzla elde edilen liyofilize plazmaların faktör aktiviteleri analizleri Tablo 1'de; 2022 yılında geliştirdiğimiz TRLyP üretim metodumuz ile elde edilen liyofilize plazmaların faktör aktiviteleri analizleri Tablo 2'de; Fransız Liyofilize Plazması (FLyP) metodolojisi ile elde edilen liyofilize plazmaların faktör aktiviteleri analizleri Tablo 3'de; LyP üretimiyle ilgili uluslararası kalite standartları ise Tablo 4'de verilmiştir. Sonuçlar 2022 yılında geliştirdiğimiz TRLyP üretim metodumuz ile elde edilen liyofilize plazmaların nihai ürün faktör aktivitelerinin, 2016 yılında geliştirdiğimiz ilk TRLyP üretim metodu sonuçlarına göre çok daha iyi olduğunu, bunun yanında Uluslararası LyP Üretim Kalite Standartlarını karşılamak ile kalmayıp, halen dünyada en yaygın olarak kullanılan liyofilize plazma formu olan FLyP'den daha iyi hemostaz sağlayabilecek faktör aktivitelerine sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Tartışma: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Hasta Kan Yönetimi Rehberi Kritik Kanama/Masif Transfüzyon Kılavuzu, masif transfüzyon gerektirebilecek kritik kanamalarda, kristalloid infüzyonun sınırlı kullanımını ve erken hemostatik resüsitasyonun sağlanmasını önermektedir. Bu amaçla hastane öncesi dönemde, olay yerinde kullanıma en uygun plazma formu, lojistik olarak buna en uygun olan LyP'dir. Fakat ülkemizde henüz üretilmemektedir ve kullanıma girememiştir. İlk plazma liyofilizasyon çalışmalarına başladığımız 2016 yılından bu yana, farklı metodolojiler deneyerek, etkinlik açısından çok başarılı ve konu ile ilgili güncel literatür bilgileri ile uyumlu bir standart plazma liyofilizasyon metodu oluşturmayı başardık. Bu metodun patent çalışmaları ve güvenilirlik çalışmalarının da tamamlanmasının ardından, öncelikle ülkemizde kullanılmak üzere TRLyP adı altında, "Türk Liyofilize Plazması" seri üretimine başlanmasını hedeflemekteyiz.

Anahtar kelimeler: Türk Liyofilize Plazması, Metod, Seri üretim

Kaynaklar

1. Fernandez-Moure J, Maisha N, Lavik EB, Cannon JW. The Chemistry of Lyophilized Blood Products. Bioconjug Chem. 2018 Jul 18;29(7):2150-2160. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00271. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29791137; PMCID: PMC6986335.
2. Chang R, Eastridge BJ, and Holcomb JB, Remote Damage Control Resuscitation in Austere Environments. Wilderness Environ Med, 2017. 28(2S): p. S124–S134. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Daban JL, et al., Freeze dried plasma: a French army specialty. Critical Care, 2010. 14(2): p. 412. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Yılmaz Soner, Eker İbrahim, Çetinkaya Rıza Aytaç, Ercan Yenilmez, Ünlü Aytekin, Bektöre Bayhan, Atik Tuğba, Bayhan Turan, Şimşek Berksan, Eser Burcu, Ertuğrul Yazıcı, Gürsel Orhan, Zeybek Nazif, Yılmaz Sebahattin, Saraçlı Mehmet Ali, Avcı İsmail Yaşar (2016). A New Alternative For Prehospital Hemorrhagic Shock Resuscitation Lyophilized Plasma. XII th Annual Conference of Asian Association of Transfusion Medicine, IX th National Congress of Blood Bankig and Transfusion Centers of Turkey, 02-06 April 2016, Antalya/ TURKEY

Tablo 1. 2016 Yılında Geliştirdiğimiz İlk TRLyP Üretim Metodu Sonuçları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İkincil Oluşan Değişiklik	2016 Yılında Geliştirdiğimiz ilk TRLyP Uretim Metodu
	0.3 mBar basınç altında 55 saat +10 °C'de primer kurutma; 0.03 mBar basınç altında 22 saat +15°C'de sekonder kurutma olmak üzere iki kurutma yapıldı
Faktör V	%91,88 azalma
Faktör VIII	%91,29 azalma
Fibrinojen	%48,8 azalma

Tablo 2. 2022 Yılında Geliştirdiğimiz En Son TRLyP Üretim Metodu Sonuçları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İkincil Oluşan Değişiklik	2016 yılındaki Ilk TRLyP Uretim Metodundan Bu Yana Devam Eden Çalışmalarımız Sonucunda, 2022 Yılında Geliştirdiğimiz En Son TRLyP Üretim Metodu	
	0.05 mBar basınç altında 48 saat +10 °C'de tek kurutma	0.05 mBar basınç altında 48 saat - 20 °C'de tek kurutma
Faktör V	%10,57 azalma	%16,86 azalma
Faktör VIII	%12,11 azalma	%21,57 azalma
Fibrinojen	%1,58 artış	%2,7 azalma

Tablo 3. Fransız Liyofilize Plazması (FLyP) Üretim Metodu Sonuçları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İkincil Oluşan Değişiklik	FLyP Üretim Metodu (Patentli olduğu için açıklanmıyor)
Faktör V	%40 azalma
Faktör VIII	%19,49 azalma
Fibrinojen	%0,1 artış

Tablo 4. Uluslararsı Liyofilize Plazma Üretim Kalite Standartları

Faktör Aktivitelerinde Liyofilizasyona İkincil Oluşan Değişiklik	FLyP Üretim Metodu (Üretim Metodu İle İlgili Kabul Edilen Bir Standart Yok)
Faktör V	%10-25 azalma
Faktör VIII	%10-25 azalma
Fibrinojen	< % 5 azalma

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-07 Referans Numarası: 74

OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE TOPLANMASINDA SPECTRA OPTİA İLE AMİCUS CİHAZLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Muzaffer Keklik[1], Serpil Baysal[2], Nizamettin Bektaş[2]

[1]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi, Aferez Ünitesi, Kayseri

Giriş ve Amaç: Otolog periferik kök hücre toplanması (PKHT) sürecinde kullanılan aferez cihazlarının etkinliği konusunda çalışmalar süregelmektedir. Standart yöntem olarak kullanılan mononükleer hücre toplanması (MNC) protokolünde döngüsel şekilde hücreler toplanırken, 2010'lu yıllarda, Spectra Optia cihazı ile sürekli mononükleer hücre toplanması (cMNC) şeklinde sürekli akım ile hücre toplanması mümkün olmuştur. Bu çalışmada, Amicus (MNC) ile Spectra Optia (cMNC) cihazlarının otolog PKHT işlemindeki etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak da sözkonusu cihazlarda aferez öncesi periferik kan lökosit sayısı ile PKHT etkinliğinin muhtemel ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Erciyes Üniversitesi Aferez Ünitesi'nde 2015-2021 yılları arasında yapılan 262 PKHT verisi geriye dönük olarak incelenmiştir. Demografik ve klinik özellikler ile mobilizasyon rejimleri yanısıra işlem süresi, işlenen kan hacmi, kullanılan asit-sitrat-dekstroz (ACD) miktarı, işlem öncesi periferik kan CD34+ hücre ve lökosit sayısı gibi aferez göstergeleri ile toplanan ürüne ait özellikler kaydedilmiştir. Mobilizasyon sürecinde uygulanan rejim sonrası lökosit sayısı ≥ 2 x 10^9 /L olduktan sonra günlük olarak ölçülen periferik kan CD34+ hücre miktarı ≥ 10/µL'a ulaştığında aferez işlemi başlatılmıştır. Hedef CD34+ kök hücre miktarı bir OKİT için ≥ 3 x 10^6 hücre/kg olarak belirlenmiştir.

CD34+ kök hücre toplama etkinliği (CE2 %) ile aferez öncesi CD34+ hücre yüzdesi, literatüre göre hesaplanmıştır:

CE2 % = üründeki CD34+ hücre sayısı / µL x ürün hacmi / işlem öncesi CD34+ hücre sayısı x toplam işlenen kan hacmi

İşlem öncesi CD34+ hücre % = işlem öncesi CD34+ hücre sayısı /µL / işlem öncesi lökosit sayısı x 10

İki cihaz için aferez öncesi lökosit sayılarına göre 4 alt grup oluşturularak (<5 x 10^9/L, 5-10 x 10^9 /L, 10-15 x 10^9 /L ve >15 x 10^9), CE2 oranları hesaplanmıştır.

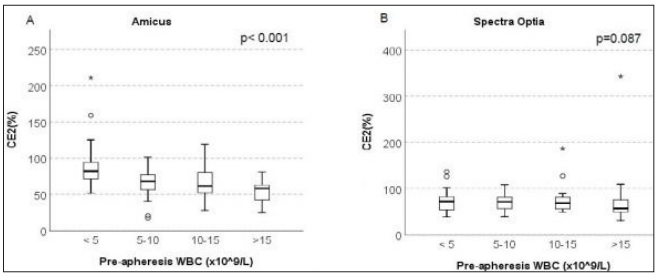
Bulgular: Toplam 128 işlemde Spectra Optia, 134'ünde de Amicus kullanılmıştı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, tanı, vücut ağırlığı ve mobilizasyon rejimi bakımından anlamlı fark mevcut değildi (Tablo 1). Söz konusu işlemler hastalarca iyi tolere edilmiş olup, herhangi bir ciddi yan etki görülmemişti. İşlem süresi ve işlenen kan hacmi Amicus grubunda anlamlı şekilde fazla bulundu (Tablo 2). Kullanılan ACD, aferez öncesi CD34 + hücre sayısı ve CE2 oranı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Aferez öncesi lökosit sayısı, ürün hacmi ve üründeki lökosit sayısı Amicus grubunda düşük bulundu. Toplanan üründeki CD34+ hücre sayısı ile ürün hematokrit (HTC) oranı Amicus grubunda yüksek iken, üründeki PLT ise Spectra Optia grubunda yüksek bulundu. Amicus grubunda, aferez öncesi periferik kan lökosit sayısı <5 x10^9 /L olanlarda CE2 oranının, 5-10 x10^9 /L, 10-15 x10^9 /L ve >15 x10^9 /L olanlara kıyasla yüksek olduğu tespit edildi (Figür 1). Spectra Optia grubunda ise herhangi bir anlamlı fark tespit edilmedi.

Sonuç: İki cihazla da gayet etkin ve güvenli şekilde otolog kök hücre toplandığı, Amicus'un düşük aferez öncesi lökosit sayılarında da yüksek oranda CE2% sağladığı tespit edildi. MNC programında ürünler, döngüler şeklinde işleme alınmaktadır, her döngü arası mola gerektiğinden, işlem süresinin uzun olması beklenen bir durumdur. Her döngüde işlenen kan hacmi yüksek olduğundan dolayı alınan ürün daha konsantre olur ve sonuç olarak ürün hacmi düşük bulunabilir. Üründeki CD34+ kök hücre sayısının Amicus grubunda daha fazla olmasının da, bu grupta aferez öncesi CD34+ yüzdesinin yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü, aferez öncesi CD34+ hücre yüzdesinin belirlenmesinde, aferez öncesi lökosit sayısı önemli olup, Amicus grubunda lökosit değerinin düşük olması, üründeki CD34+ hücre miktarının artmasına sebep olmuştur. Çalışmamızın otolog PKHT'da Spectra Optia ve Amicus cihazlarının aferez öncesi lökosit sayısına göre CE2 oranının değerlendirildiği ilk çalışma olduğunu ve gözlemlerimizin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Aferez, Amicus, Periferik kök hücre toplanması, Spectra Optia

Kaynaklar

1. Parrondo, R.D., et al., Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. JCO Oncol Pract, 2020. 16(2): p. 56-66.
2. Zahid, U., et al., A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep, 2017. 12(3): p. 217-226.
3. Adorno, G., et al., Collection of peripheral progenitor cells: a comparison between Amicus and Cobe-Spectra blood cell separators. Transfus Apher Sci, 2004. 30(2): p. 131-6.
4. Bachier, C., et al., High white blood cell concentration in the peripheral blood stem cell product can induce seizures during infusion of autologous peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(7): p. 1055-60.
5. Solmaz, S., et al., A Comparison of Fresenius Com.Tec Cell and Spectra Optia Cell Separators for Autologous and Allogeneic Stem Cell Collections: Single Center Experience. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018. 34(4): p. 677-683.
6. Punzel, M., et al., Evolution of MNC and lymphocyte collection settings employing different Spectra Optia(®) Leukapheresis systems. Vox Sang, 2017. 112(6): p. 586-594.
7. Moog, R., Comparison of two continuous-flow systems for the collection of peripheral progenitor cells. Stem Cells Dev, 2004. 13(4): p. 357-61.



Resim 1. Cihazlarda aferez öncesi lökosit sayısına göre CD34+ CE2 oranları. A, Amicus ve B, Spectra Optia.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	*Spectra Optia (n=128)*	*Amicus (n=134)*	*p*
Yaş (yıl)#	54.5 (17-76)	53 (19-81)	0.689
Cinsiyet (n, %)			0.469
Erkek	78 (60.9)	80 (59.7)	
Kadın	50 (39.1)	54 (40.3)	
Ağırlık (kg)#	77 (48 – 142)	75 (50 – 110)	0.211
Tanı (n, %)			0.413
Multipl myelom	74 (57.8)	63 (47)	
Non-Hodgkin lenfoma	36 (28.1)	41 (30.6)	
Hodgkin lenfoma	12 (9.4)	26 (19.4)	
Diğer	6 (4.7)	4 (3)	
Mobilizasyonon rejimi (n, %)			0.081
Kemoterapi + mobilizasyon ajanları	76(59.4)	98 (73.1)	
Sadece mobilizasyon ajanları	52(40.6)	36 (26.9)	
# ortanca (aralık)			

Tablo 2. Aferez göstergeleri ve toplama sonuçları

Parametre	*Spectra Optia (n=128)*	*Amicus (n=134)*	*p*
İşlem süresi (dk) #	303.88± 65.54	323.46± 64.96	0.016*
İşlenen kan hacmi (mL) #	15016,09± 3813.37	16388.56± 3393.22	0.002*
ACD miktarı (mL) #	1283.88± 331	1245.08± 289.86	0.313
Aferez öncesi lökosit (x109/L) π	14.63(1.84- 85.90)	6.61 (1.47-77)	<0.001*
Aferez öncesi CD34+ hücre (/µL) π	60 (5-973)	65 (12- 600)	0.377
Ürün hacmi (mL) π	218 (36-792)	160 (64-400)	<0.001*
Ürün lökosit (x109/L) π	202.73 (25.79-656.48)	181.60 (2.63-372.07)	0.004*
Ürün CD34+ hücre (/µL) π	2450 (333-50131)	4491 (552-65343)	<0.001*
Ürün PLT (x109/L) π	1088.50 (32-4979)	379 (24-1838)	<0.001*
Ürün HTC (%)π	4.15 (1-15.7)	8.15 (1-19)	<0.001*
CE2 (%)π	65.06 (30.15-343.21)	68.24 (17.37-211.08)	0.070

ACD, asit sitrat dekstroz; PLT, platelet; HTC, hematokrit; CE2, toplama etkinliği #ortalama ±standard deviasyon πortanca (aralık) *istatistiksel olarak anlamlı

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-08 Referans Numarası: 414

MYH9 GENİNDE NOVEL MUTASYONUN GÖRÜLDÜĞÜ KALITSAL TROMBOSİTOPENİ İLE PREZENTE OLAN AİLE BİREYLERİ

Rafiye Çiftçiler[1], Özgür Balasar[2], Hilal Akbaş[3]

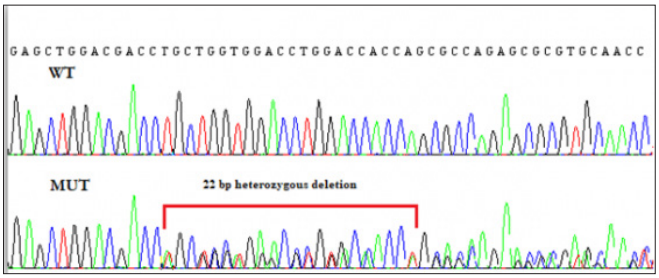
[1]Konya Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji
[2]Konya Şehir Hastanesi, Tıbbı Genetik
[3]Konya Şehir Hastanesi, Pediatrik Hematoloji

Giriş ve Amaç: Miyozin ağır zincir 9 (*MYH9*) geni ile ilişkili hastalıklar, 22q12.3-13.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan ve kas dışı miyozin ağır zincir IIA'yı (NMMHCIIA) kodlayan 41 ekzondan oluşan *MYH9* genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. *MYH9* ilişkili hastalıklar, hastalarda makrotrombositopeni ve döhle cisimciği benzeri sitoplazmik granülosit inklüzyon cisimcikleri ile karakterize bir grup otozomal dominant bozukluğu temsil etmektedir. Zamanla, bu tür kalıtsal bozuklukları olan hastaların çoğunda sensörinöral işitme kaybı, presenil katarakt, son dönem böbrek hastalığı, karaciğer enzimlerinde kronik yükselme gibi konjenital olmayan ekstrahematolojik belirtiler gelişir. Ayrıntılı kişisel ve aile öyküsü göz ardı edilirse, oldukça nadir görülen *MYH9* ilişkili hastalıklar, kolayca idiopatik trombositopenik purpura (ITP) olarak yanlış teşhis edilebilir. Bu çalışmanın amacı trombositopeni ile başvuran ve *MYH9* geninde literatürde daha önce bildirilmemiş patojenik varyant tespit edilen bir aileyi sunmayı amaçladık.

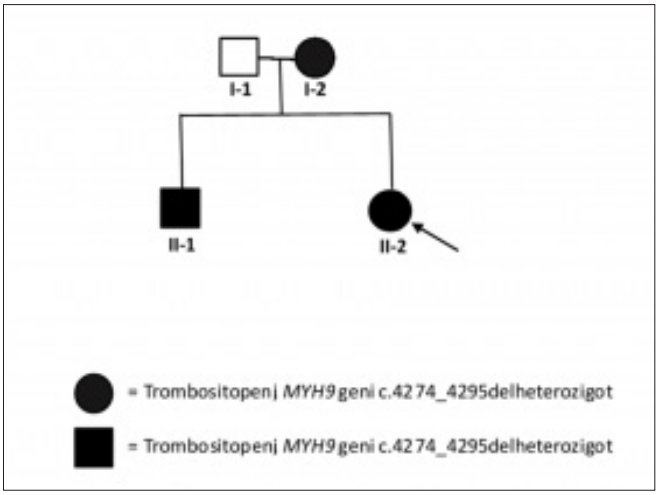
Bulgular: 25 yaşında kadın hasta burun operasyonu öncesi trombosit düşüklüğü nedeni ile hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın başvurusunda aktif şikayeti yoktu. Hastanın trombositopenisine yönelik yapılan tetkiklerde; ölçülememiş ortalama trombosit hacmi ile birlikte trombosit sayısı 56x10^9/L saptandı. Periferik yaymasında hemoglobin boyutuna yakın dev trombositler izlendi. Hastanın von Willebrand faktör profili normaldi. Aile öyküsünde erkek kardeşinde ve annesinde de trombositopeni öyküsü olduğu öğrenildi. Periferik yayma bulguları ve aile öyküsü olması nedeni ile hastadan periferik kan hücrelerinden genomik DNA izole edilerek *MYH9* geni dizi analizi planlandı. Genomik DNA örneği elde edildikten sonra, Yeni Nesil Dizileme Yöntemi (Illumina-MISEQ, San Diego, CA, ABD) ile dizi analizi uygulandı ve *MYH9* geninde (NM_002473.6, c. 4274_4295del, s.Leu1425Argfs*79) daha önce bildirilmemiş novel heterozigot patojenik bir varyant tespit edildi. *MYH9* geninin 31. ekzonunda saptanan 22 bazlık delesyon nonsense mutasyona neden olmaktaydı. Varyantı yorumlamak için çeşitli veri tabanları ve in-siliko tahmin araçları (Franklin, Mutation taster, Varsome, vb.) kullanıldı. American College of Medical Genetics (ACMG) kriterlerine göre patojenik bir varyant olarak değerlendirildi. Aile üyelerine genomik DNA üzerinde spesifik primerler ile polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) uygulandı. Elde edilen PZR ürünü, ABI 3500 Genetik Analizöründe dizi analizi gerçekleştirilerek değerlendirildi. Benzer klinik bulgulara sahip anne ve erkek kardeşinde de patojenik varyant heterozigot olarak saptandı. Patojenik varyantın annesinden kalıtıldığı tespit edildi. Aile bireyleri böbrek yetmezliği, görme bozuklukları ve işitme kaybı taraması açısından ilgili bölümlere konsülte edildi. Bunlarla ilgili ilgili bölümlerce aile bireylerinde patoloji saptanmadı. Aile bireyleri poliklinik takibine alındı.

Tartışma ve Sonuç: *MYH9* ilişkili hastalıklar nadir görülmektedir, çünkü hafif formlar tesadüfen tespit edilirken, şiddetli formlar sıklıkla yanlış teşhis edilebilmektedir. Çoğunluğu ITP olarak kabul edildiği için hastalığın gerçek prevalans bilinmemektedir. *MYH9* ilişkili hastalıklar konjenital bozukluklar olarak karakterize edilir, ancak anormal kanamanın başlangıcı genellikle çocukluk dönemindedir. Yıllar içinde çoğu hastada hematolojik olmayan bozukluklar gelişir ve farklı belirtilerin değişken ifadeleri ortaya çıkabilir. Özellikle, aynı ailenin üyeleri farklı yaşlarda farklı fenotiplere sahip olabilir. Tanı, trombositopeni (<100×10^9 /L), yüksek MPV varlığı, dev trombositler, granülositlerde döhle cisimlerinin varlığı veya bir heterozigot *MYH9* mutasyonunun tanımlanması ile konulabilir. Bu vaka sunumunda *MYH9* heterozigot gen mutasyonu olan ve trombositopeni ile prezente olan bir aile bildirdik. Bildirdiğimiz bu aile bireylerinde (I-2, II-1 ve II-2) *MYH9* geninde literatürde daha önce bildirilmemiş yeni bir patojenik varyant tespit edildi.

Anahtar kelimeler: MYH9 geni, trombositopeni, döhle cisimciği



Sanger sekans yöntemi ile wild tip (yukarıda) ve mutant (aşağıda) DNA dizileri doğrulandı. Hastalarda (I-2, II-1 ve II-2) MYH9 geninin 31. ekzonunda yer alan heterozigot novel 22 bp'lik delesyon (c.4274_4295del) tespit edildi.



MYH9 gen mutasyonuna sahip vakanın aile ağacı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-09 Referans Numarası: 422

MULTİPL MİYELOM VE OBEZİTE: LEPTİN GEN POLİMORFİZMLERİ NE KADAR ETKİLİ?

İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Burçak Demir[1], Yasemin Oyacı[2], Sacide Pehlivan[2], Mustafa Pehlivan[3], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
[3]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM), monoklonal hafif ve ağır zincirlerin aşırı üretimine neden olan, plazma hücrelerinin malign bir hastalığıdır. Yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT), MM tanısı alan uygun hastalar için tercih edilen standart tedavidir. MM'de epigenetik

Leptin esas olarak yağ dokusundan üretilir ve dolaşıma salınır. Dolaşımdaki leptin seviyeleri, yağ dokusu boyutunu pozitif olarak yansıtır ve kranyal geri bildirim yapar. Leptin ekspresyonu ve dolaşımdaki seviyeler sirkadiyen dalgalanmalar gösterir ve ayrıca beslenme durumu ile değişir. İnsanlardaki leptin geni, kromozom 7q31.3'da lokalizedir ve iki intronla ayrılmış üç ekzondan oluşur. Leptin gen varyantları ile obezite riski arasındaki ilişki üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. İncelenen varyantlar arasında, leptin geninde tanımlanan ortak bir tek nükleotid polimorfizmi (LEP -2548 G/A polimorfizmi, *rs7799039*) en çok çalışılanıdır.

Leptin metabolik etkilerini kendisine özgü reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Dolaşımdaki leptin, beyindeki leptin reseptörüne (LEPR) bağlanır ve bu reseptör, beslenmeyi engelleyen ve kalori harcanmasını teşvik eden sinyal yollarını aktive eder. Leptin reseptörü (LEPR, Ob-R olarak da bilinir) geni 1p31'de bulunur.

Çalışmamız, leptin (-2548 G/A, *rs7799039*) ve LEPR (-668 A/G, *rs1137101*), gen polimorfizmlerinin MM hastalarındaki rolünü ortaya koymak amacıyla yapıldı.

Materyal ve metod: Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2010- Ocak 2022 arasında tanı alan ve tedavi gören MM tanılı hastalar dahil edildi.

Sonuçlar: Çalışmamıza toplam 300 MM tanılı hasta ile, sağlıklı kontrol grubu oluşturmak amacıyla 170 hasta dahil edildi. Leptin ve LEPR gen polimorfizmlerinin hastalık duyarlılığına olan etkisini araştırmak amacıyla yapılan istatistiki analizde, leptin geni GA ve AA genotipleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,040, p=0.001, sırasıyla). LEPR genotipleri ise hastalık duyarlılığı açısından anlamlı ilişkili değildi. Yapılan sağkalım analizinde ise, LEPR GG genotipine sahip olan hastaların progresyonsuz sağkalımları anlamlı olarak daha kısa bulundu, genel sağkalıma etki gösterilemedi. LEPR GG genotipine sahip hastaların progresyonsuz sağkalımları, diğer gruba göre 2,02 kat daha kısa idi (RR: 2,017; CI: 1,191-3,418, P=0,009).

Tartışma ve sonuç: Literatür verileri leptin (-2548 G/A, *rs7799039*) geni GA ve AA genotiplerinin düşük leptin düzeyi ve obezite ile ilişkisini ortaya koymakta olup, benzer şekilde LEPR GG genotipinin de düşük reseptör transkripsiyonu ve obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Verilerimiz, MM grubunda ilk kez obezite ilişkili genotiplerin hem hastalık duyarlılığı hem de sağkalım ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, leptin, polimorfizm, epigenetik, sağkalım

Kaynaklar

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management [published correction appears in Am J Hematol. 2020 Nov;95(11):1444]. Am J Hematol. 2020;95(5):548-567. doi:10.1002/ajh.25791

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat Med. 1996; 2(5):589–593.

Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nat Med. 1995; 1(12): 1311–1314.

Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. Nature. 1995 Oct 12;377(6549):527-9.

Tablo 2. Leptin (-2548 G/A, rs7799039) ve LEPR (-668 A/G, rs1137101) gen varyantları ile hastalık duyarlılığı ilişkisi

	Genotip	MM		Sağlıklı Kontrol		OR Exp(B)	95% CI	p
		n=[a]	(%)	n=170	(%)			
Leptin -668 A/G	AA	146	(48,7)	112	(65,9)	1,189*	0,608-2,327*	0,613*
	AG	128	(42,7)	41	(24,1)	0,493*	0,241-1,007*	0,052*
	GG	26	(8,6)	17	(10)	0,818[&]	0,428-1,563[&]	0,614[&]
Leptin -2548 G/A	AA	70	(23,3)	24	(14,1)	0,399*	0,228-0,699*	**0,001***
	GA	135	(45)	68	(40)	0,644*	0,422-0,981*	**0,040***
	GG	95	(31,7)	78	(45,9)	0,505[&]	0,342-0,746[&]	**0,001[&]**

[a]n=300, *:OR (95%CI) was adjusted by age and sex, [&]Fisher's Exact Test.

Tablo 3. Sağ kalım analizleri

		N	PFS Medyan Ay*	Log Rank p-value	OS Medyan Ay*	Log Rank p-value
		300	53*		100*	
Cinsiyet	*Kadın / Erkek*	131/179	74 / 42	**0,011**	111/90	**0,028**
Yaş	*<65 / ≥65*	218/80	54 / 49	0,751	99/74	**0,015**
Evre (Salmon-Durie)	*I*	56	29		87	
	II	35	22		90	
	III	184	54	0,177	100	0,679
	A/B	227/48	52 / 65	0,924	100 / 83	0,498
IPI (ISS)	*I*	104	69		111	
	II	65	42		105	
	III	106	52	0,297	78	**0,021**
ECOG	*≤ 1 / >1*	224/50	54 / 33	0,070	99 /71	0,066
CRP (mg/L)	*<5 / ≥ 5*	142/132	64 / 34	**0,002**	111 / 76	**0,009**
İlk sıra tedavi	VCD, OKHN ± LD	196	74		105	
	VCD ± LD	104	53	0,328	77	**0,001**
Leptin 668 A/G	AA	146	53		105	
	AG	128	64		83	
	GG	26	34	**0,048**	67	0,219
Leptin 668 A/G	AA/AG	274	56		100	
	GG	26	34	**0,014**	67	0,308
Leptin 2548 G/A	AA	70	53		111	
	GA	135	53		100	
	GG	95	53	0,835	108	0,715

IPI: Uluslararası prognostik indeks, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, OKHN: Otolog kök hücre nakli, LD: Lenalidomid, deksametazon, OS: Genel sağkalım, overall survival, PFS: Progresyonsuz sağkalım, progression free survival
* = medyan

Tablo 4. Çok değişkenli analiz (Cox proportional hazard model backward)

	OS			PFS		
	Exp (B) Relative risk	%95 CI	p	Exp (B) Relative risk	%95 CI	p
Yaş <65 / ≥65	1,218	0,699-2,127	0,487			
Cinsiyet	1,600	0,068-2,645	0,067	1,866	1,272-2,738	**0,001**
IPI I/II-III	1,871	1,063-3.292	**0,030**			
CRP <5 / ≥ 5	2,043	1,246-3,351	**0,005**	1,918	1,319-2,791	**0,001**
ECOG ≤ 1 / >1				1,571	0,989-2,498	0,056
İlk sıra tedavi OKHN +/-	2,526	1,562-4,85	**0,001**			
Leptin 668 A/G+GG				2,017	1,191-3,418	**0,009**

IPI: Uluslararası prognostik indeks, CRP: C-reaktif protein, OKHN: Otolog kök hücre nakli

Tablo 1. Klinik ve demografik veriler, hasta dağılımı, sağ kalım

		MM			Kontrol	
		medyan	n[a]	(%)	n[b]	(%)
Yaş		58 (29-84)			56	(29-78)
Cinsiyet	Kadın/Erkek		131/169 (43/57)		87/83	(51/49)
Ig subtipleri	κ/λ		180/93	(70/30)		
	G/A		159/47	(60/18)		
	Hafif zincir		58	(22)		
Evre (Salmon-Durie)	I-II		56/35	(20/13)		
	III		184	(67)		
	A/B		227/48	(82/18)		
IPI	I		101	(37)		
	II/III		65/106 (24/39)			
ECOG	>1		50/224	(18)		
Hemoglobin	gr/dL	10,7 (5,8-16,1)				
Lökosit	mm^3	6770 (2000-54560)				
Trombosit	10^3/ mm^3	203 (69-788)				
C-reaktive protein	mg/dL	3.5 (2,1-352)				
LDH	IU/L	195 (52-1037)				
B2-mikroglobulin	mg/L	4.4 (0,4-48,1)				
Albumin	gr/L	3.7 (1,1-5,1)				
Tedavi	VCD, OKHN±LD		196	(73)		
	VCD ± LD		104	(27)		
OS		100 ay				
PFS		53 ay				
Mortalite			73	(24,3)		
Ortalama takip (ay)		32 (1,4-147)				

[a] = 300; [b] = 170; MM: Multipl miyelom, IPI: Uluslararası prognostik indeks, LDH: Laktat dehidrogenaz, VCD: Bortezomib, siklofosfamid, deksametazon, OKHN: Otolog kök hücre nakli, LD: Lenalidomid, deksametazon, OS: Genel sağkalım, overall survival, PFS: Progresyonsuz sağkalım, progression free survival
* = medyan

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-10 Referans Numarası: 164

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FARKLI BCR::ABL1 TRANSKRİPTLERİNİN KLİNİK YANSIMALARI

Merve Ordu[1,2], Yücel Erbilgin[1], Umut Yılmaz [3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Didem Altındirek[1,2], Sibel Uğur İşeri[1], Özden Hatırnaz Ng[4], Uğur Özbek[4], Teoman Soysal[3], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yetişkin Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

t(9;22)(q34;q11) kırık bölgesinin genomik pozisyonuna bağlı olarak, *BCR::ABL1* füzyonları bir çok farklı izoformda ortaya çıkabilmektedir. Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında görülen farklı *BCR::ABL1* transkriptlerinin hastalığın tanı, tedavi, seyri, direnç/toksisite ve nüks gibi durumların değerlendirilmesinde etkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur. Bu çalışmada KML hastalarında sekiz farklı füzyon (ve atipik kırıklar), hastaların ilk geliş ve direnç zamanı örneklerinde taranmış ve hastalığın seyri ile kırık tipleri arasındaki ilişkinin tanımlanması hedeflenmiştir.

KML tanısı ile takip edilen ve *BCR::ABL1* pozitif olduğu bilinen hastaların farklı zamanlarına [tanı/takip (n=111) ve direnç (n=71)] ait 182 örnekten geriye dönük olarak RNA izolasyonu yapılmıştır. KML hastalarının tanı zamanı yaş ortalaması 44,8±14,5 yıl, ortalama takip süresi 115,1±55,8 ay, E:K oranı 1,5:1 dir. KML hastalarından ikisi akselere faz ve bir hasta da blastik fazdadır. p190 (e1a2, e1a3), p210 (e13a2, e14a2, e13a3, e14a3) ve p230 (e19a2, e19a3) RT-PCR yöntemiyle tanımlanmıştır. Tespit edilen atipik kırıklar Sanger dizi analizi ile tanımlanmıştır. K562, KCL22 AR230 hücre hatları ve p190(e1a2) plazmidi pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

KML hastaları sık görülen kırık tipi açısından değerlendirildiğinde e14a2 füzyonu daha sık (e13a2 %35,1 ve e14a2 %48,6) bulunmuştur. Hastaların %15,3'ünde e14a2/e13a2 füzyonunu birlikte ifade edilmektedir. Kırık tiplerinin dağılımı, cinsiyetlere göre farklılık göstermemektedir (e14a2 kadın vs erkek p=0.32 ve e13a2 kadın vs erkek p=0.96). Hastaların ilk geliş örneklerinde p190 ve p230 füzyonları tespit edilmemiş ve genel olarak p210 füzyonlarının anlatımı tespit edilmiştir (Şekil 1A-1B). Direnç zamanı örneklerinde ise belirgin bir şekilde farklı transkriptlerin birlikte anlatıma girdiği (e14a2/e13a2 %8,4, e14a2/e1a2 %1,4 e13a2/e1a2 %1,4, e14a2/e19a2 %4,2, e14a2/e13a2/e1a2/e19a2 %1,4 ve e13a2/e18a2 %1,4) gözlenmiştir. e14a2/e19a2 transkripti direnç örneklerinde anlamlı olarak anlatıma girmektedir (*p=0.02*). e13a2 füzyonuna sahip bir hastada atipik kırık bölgesi tanımlanırken (e13a2ins), bir diğer hastada e13a2 füzyonu ile birlikte nadir kırık tiplerinden olan e18a2 füzyonu saptanmıştır. Direnç zamanı örneklerinde transkript dağılımları açısından, *ABL1* gen mutasyonu taşıyan ve taşımayan örnekler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. *BCR::ABL1* düzeyleri uluslararası skalaya göre takip edilen iki hastada (#28 K/37y, #78 E/77y), e14a2 transkripti hem ilk geliş anında hem de tedavi yanıtının kaybolduğu örneklerde ifade edilirken, ilk geliş anında tespit edilmeyen diğer transkriptler e1a2/ e19a2, tedavi yanıtsızlığında anlatıma girmiştir (Şekil 2A ve 2B).

Literatürde direnç zamanı örnekleri ile tedavi yanıtının değerlendirildiği tek bir çalışma bulunmaktadır. Sadece e14a2 ve e13a2 transkriptlerinin incelendiği bu çalışmada nadir/atipik kırıklar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmanın en özgün kısmı dirençli KML hastalarında ve takip örneklerinde belirlenin tüm transkriptler ve klinik yansımalarının incelenmesidir. İlk geliş örnekleri direnç anı örnekleri ile karşılaştırıldığında; ilk geliş örneklerindeki e13a2 ve e14a2/e13a2 füzyonlarının sıklığının direnç anında azaldığı, e14a2 füzyonunun sıklığının ise arttığı, nadir/atipik füzyonların ortaya çıktığı ve çok farklı kırık tiplerinin birlikte ifade edildiği görülmektedir. Bu durumun, KML hastalarında farklı hedef gen ve biyolojik mekanizmaları tetikleyerek direnç ve düşük tedavi yanıtına neden olduğunu düşündürmektedir. İlk geliş örneklerinde rastlanmazken, direnç zamanı örneklerinde p190, p230 ve atipik transkriptlerin varlığı, bu transkriptlerin tedaviye düşük yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, Philadelphia kromozomu, BCR::ABL1 füzyonları, Ters transkriptaz PZR

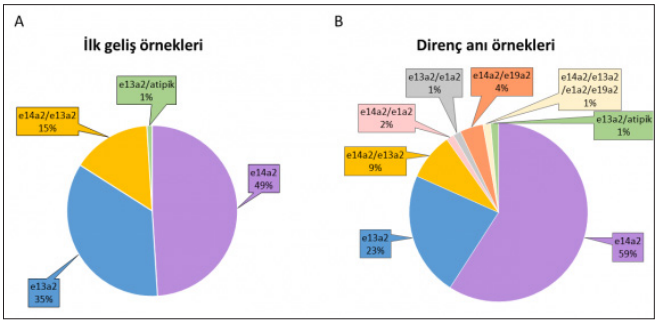
Kaynaklar

1) Chen K, Ruan Y, Tian K, Xiong P, Xia N, Li J, et al. Impact of BCR-ABL1 Transcript Type on Outcome in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A Pairwise and Bayesian Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2022;12:841546.

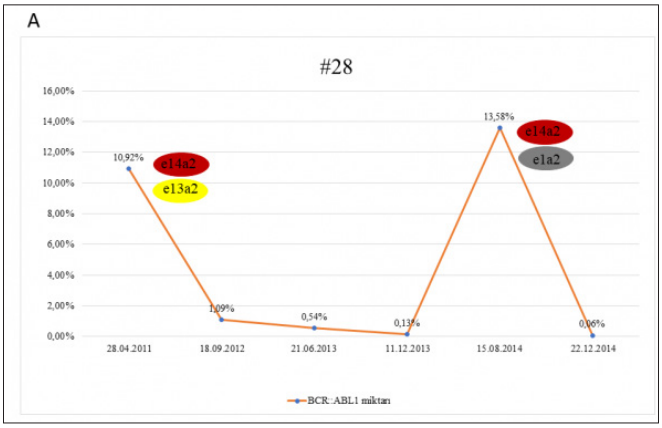
2) Marce S, Xicoy B, Garcia O, Cabezon M, Estrada N, Velez P, et al. Impact of BCR-ABL1 Transcript Type on Response, Treatment-Free Remission Rate and Survival in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib. J Clin Med. 2021;10(14).

3) Sailaja Kagita TKM, Leela Digumarti, Sadasivudu Gundeti, Raghunadharao Digumarti. Assessment of BCR-ABL1 Fusion Transcripts and Their Association with Response to Imatinib Treatment in Chronic Myeloid Leukemia Patients. Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology. 2018(04:425-558).

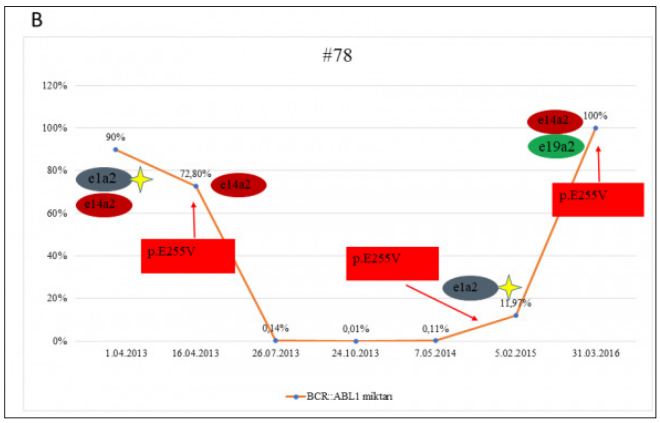
4) Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, Lai YY, Shi HX, Chen WM, et al. Prevalence and outcomes of uncommon BCR-ABL1 fusion transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia: data from a single centre. Br J Haematol. 2018;182(5):693-700.



Şekil 1. İlk geliş ve direnç zamanı örneklerinin karşılaştırılması



Şekil 2A. #28 nolu dirençli örneğin takiplerinde değişen BCR::ABL1 kırık tipi anlatımları



Şekil 2B. #78 nolu nolu dirençli örneğin takiplerinde değişen BCR::ABL1 kırık tipi anlatımları

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-11 Referans Numarası: 399

CALR VE JAK2V617F MUTASYON DURUMUNUN ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK SEYRİ VE HASTALIK SONUÇLARINA ETKİSİ

Zehra Narlı Özdemir[1], Yıldız İpek[2], Rafiye Çiftçiler[3], Püsem Patır[4], Vildan Gürsoy[5], Esra Yıldızhan[6], Serkan Güven[7], Deniz Özmen[8], Mehmet Baysal[9], Tarık Ercan[10], Tayfun Elibol[11], Sinan Mersin[12], Emine Eylem Genç[13], Eren Arslan Davulcu[14], Volkan Karakuş[4], Gürsel Güneş[15], Reyhan Küçükkaya[16], Ahmet Emre Eşkazan[8]

[1]İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[4]SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[5]Bursa Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[6]Kayseri Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[7]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[9]Bursa Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[10]T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[11]İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[12]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[13]Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[14]T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[15]Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[16]İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Amaç: Esansiyel trombositemide (ET) *JAK2V617F* mutasyonundan sonra en sık, endoplasmik retikulumdaki moleküler şaperonları kodlayan kalretikülin (*CALR*) genindeki çerçeve kayması mutasyonları saptanmıştır. Bu çalışmada *CALR* ve *JAK2V617F* mutasyon durumunun ET tanılı hastaların klinik seyri ve hastalık sonuçlarına olan etkilerini araştırdık.

Yöntem: *CALR* ve *JAK2V617F* mutasyonu pozitif olan ET hastalarımızın tıbbi kayıtları yaş, cinsiyet, başvuru anındaki hemoglobin (Hb), lökosit (WBC), trombosit (PLT) değerleri, *CALR* mutasyonu tipi (tip 1, tip 2 veya diğerleri), tromboz öyküsü, eşlik eden hastalıklar, hastalık progresyonu bilgileri ve almakta oldukları sitoredüktif tedaviler açısından geriye dönük incelendi. *JAK2V617F* mutasyonu kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile, *CALR* mutasyonları *CALR* ekzon 9'un yeni nesil dizilemesi ile tespit edildi. 52-bp delesyonu (p.L367fs*46) CALR tip 1, 5-bp TTGTC insersiyonu (p.K385fs*47) *CALR* tip 2, bunların dışındakiler diğer olarak gruplandı. *CALR* tipi bilinmeyen hastalar dışlanarak *CALR* alt grup analizi yapıldı. Sıklık dağılımlarına uygun şekilde ilgili değişkenler uygun şekilde sayı ve yüzde olarak ve ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma ki-kare, Fisher's exact testi, Mann-Whitney U ve Kruskall Wallis analizleri ile yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (SPSS 22 Inc., Chicago, IL) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 131 (%60,6) *JAK2V617F* ve 85 (%39,4) *CALR* mutasyonu olan toplam 216 hasta dahil edildi. *CALR* mutasyonu olan hastaların ortanca takip süresi *JAK2V617F* mutasyonu olanlardan daha uzundu [sırasıyla, 49,1 ay (0,17-278,3) vs. 32,7 ay (0,2-150,3), p=0,003]. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Yaş, cinsiyet, tanı anında splenomegali varlığı eşlik eden hastalıklar açısından *JAK2V617F* ve *CALR* mutasyonlu hastalarda fark saptanmadı (p=NS) (Tablo 1). *CALR* pozitif grupta ortanca PLT anlamlı olarak yüksek bulunurken, ortanca Hb değeri daha düşük saptandı (sırasıyla, 1002 x 10^9/L vs. 718 x 10^9/L, p<0,001 ve 13 g/dl vs. 14 g/dl, p=0,001). WBC değerleri her iki grupta benzerdi (p=NS). Tromboembolik olay *JAK2V617F* mutasyonu olan hastaların %19,1'inde, *CALR* olanların %9,4'ünde yaşandı (p=0,03). Her iki grupta da arteriyel tromboz sıklığı venöz trombozdan daha fazla saptanırken (p<0,001), tromboz tiplerinin dağılımı açısından *CALR* ve *JAK2V617F* pozitif hastalarda fark saptanmadı (p=NS). Miyelofibrozise (MF) ilerleme ve blastik dönüşüm her iki grupta benzerdi (p=NS). Tüm hastalarımız asetilsalisilik asit (ASA) tedavisi altındaydı. *JAK2V617F* pozitif grupta 37 (%28,2) hasta sadece (ASA), 84 (%67,1) hasta hidroksiüre (HÜ), 3 (%2,3) hasta anagrelid, 6 (%4,6) hasta HÜ + angrelid ve 1 (%0,8) hasta interferon alfa (İFN-a) almaktaydı. *CALR* pozitif grupta 14 (%16,5) hasta sadece ASA, 42 (%49,4) hasta HÜ, 18 (%18,8) hasta anagrelid, 9 (%10,6) hasta HÜ + anagrelid ve 4 (%4,7) hasta İFN-a almaktaydı (p<0,001). Hastaların %97,7'sinin hayatta olduğu kohortumuzda, 48. ayda MF olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım her iki grupta benzerdi (p=NS) (Şekil 1). *CALR* tipi bilinmeyen 4 hasta dışlandığında, 46 (%56,8) tip 1, 28 (%34,6) tip 2 ve 7 (%8,6) diğer olmak üzere toplam 81 *CALR* mutasyonlu hasta değerlendirildi (Tablo 2). Tip 1 ve tip 2 *CALR* mutasyonu olan hastaların ortanca tanı yaşları diğer grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla, 54,7 yıl vs. 50 yıl vs. 37 yıl, p=0,02). MF'ye ilerleme oranı diğer grubunda tip 1 ve tip 2 kıyasla belirgin daha yüksekti [%0, %0, %28,6, p=0,01, sırasıyla], blastik dönüşüm açısından fark saptanmadı (p=NS) (Tablo 2).

Sonuç: *CALR* mutasyonu daha yüksek PLT ve daha düşük Hb değerleri ile ilişkilidir. *JAK2V617F* mutasyonunun daha yüksek trombotik olay insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Arteriyel tromboz insidansı tüm hasta gruplarında daha yüksektir. *CALR* mutasyonu olan hastalarda tip 1 ve tip 2 mutasyona kıyasla diğer alt grubunda tanı yaşı daha genç olup, daha çok MF progresyonu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositemide, JAK2V617F mutasyonu, Kalretikülin mutasyonu

Kaynaklar

Araki M, Komatsu N. The role of calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. Int J Hematol. 2020;111(2):200-5.

Shide K. Calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. Int Rev Cell Mol Biol. 2021;365:179-226.

Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, Gangat N, Belachew AA, Lasho TL, et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: a collaborative study of 1027 patients. Am J Hematol. 2014;89(8):E121-4.

Tablo 1. Esansiyel trombositemi tanılı hastaların demografik ve biyolojik özellikleri

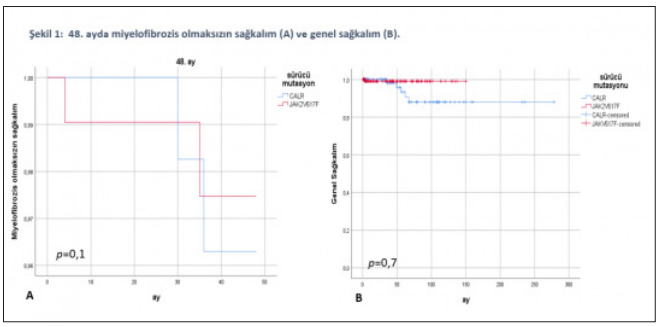
	Tüm hastalar N=216 (%100)	*JAK2V617F* pozitif N=131 (%60,6)	*CALR* pozitif N=85 (%39,4)	*p* değeri
Yaş (yıl)	55 (20-88)	58 (20-87)	51 (20-88)	,05
Ortanca takip süresi (ay)	38,4 (0,17-278,3)	32,7 (0,2-150,3)	49,1 (0,17-278,3)	,003
Cinsiyet				
Kadın	130 (60,2)	83 (63,4)	47 (55,3)	,2
Erkek	86 (39,8)	48 (36,6)	38 (44,7)	
Splenomegali				
Var	52 (24,1)	32 (24,4)	19 (22,4)	,6
Yok	161 (74,5)	98 (74,8)	64 (75,3)	
Splenektomili	3 (1,4)	1 (0,8)	2 (2,4)	
Tanı anındaki				
PLT (x10^9/L)	798 (394-2449)	718 (402-2430)	1002 (394-2449)	<,001
Hb (g/dl)	13,7 (8-18)	14 (10-18)	13 (8-17)	,001
WBC (10^9/L)	9,6 (3,4-33,4)	9,7 (3,9-33,3)	9 (3,4-20,6)	,5
Tromboembolik olay				
Evet	33 (15,3)	25 (19,1)	8 (9,4)	,03
Hayır	183 (84,7)	106 (80,9)	77 (90,6)	
Tromboz tipi				
Arteriyel	27 (81,8)	20 (80)	7 (87,5)	,7
Venöz	4 (12,1)	3 (12)	1 (12,5)	
Venöz+arteriyel	2 (6,1)	2 (8)	0 (0)	
Komorbiditeler				
Yok	105 (48,6)	59 (45)	46 (54,1)	,2
KVH ve/veya metabolik	87 (40,3)	60 (45,8)	27 (31,8)	
Nöropsikiyatrik	9 (4,2)	5 (3,8)	4 (4,7)	
Diğer	15 (6,9)	7 (5,3)	8 (9,4)	
Tedaviler				
Sadece ASA	51 (23,6)	37 (28,2)	14 (16,5)	
HÜ	126 (58,3)	84 (67,1)	42 (49,4)	
Anagrelid	19 (8,8)	3 (2,3)	18 (18,8)	<,001
HÜ+anagrelid	15 (6,9)	6 (4,6)	9 (10,6)	
İFN-α	5 (2,3)	1 (0,8)	4 (4,7)	
MF dönüşüm				
Evet	7 (3,2)	5 (3,8)	2 (2,4)	,4
Hayır	209 (96,8)	126 (96,2)	83 (97,6)	
Blastik dönüşüm				
Evet	2 (0,9)	1 (0,8)	1 (1,2)	,6
Hayır	214 (99,1)	130 (99,2)	83 (98,8)	

JAK2: janus kinaz 2, *CALR*: kalretikülin, Hb: hemoglobin, WBC: lokosit, PLT: trombosit, MF: miyelofibrozis, KVH: kardiyovasküler hastalık, ASA: asetilsalisilik asit, HÜ: hidroksiüre, İFN-α: interferon alfa

Tablo 2. CALR mutasyonu olan esansiyel trombositemi hastalarının demografik ve biyolojik özellikleri

	Tüm hastalar N=81 (%100)	Tip 1 N=46 (%56,8)	Tip 2 N=28 (%34,6)	Diğer N=7 (%8,6)	p değeri
Yaş (yıl)	52 (20-88)	54,7 (24-88)	50 (20-86)	37 (21-51)	,02
Ortanca takip süresi (ay)	53,6 (0,17-278,3)	42,5 (0,17-278,3)	49,1 (0,17-278,3)	120 (35-236)	,02
Cinsiyet					
Kadın	45 (55,6)	25 (54,3)	18 (64,3)	2 (28,6)	,2
Erkek	36 (44,4)	21 (45,7)	10 (35,7)	5 (71,4)	
Splenomegali					
Var	19 (23,5)	10 (21,7)	5 (17,9)	4 (57,1)	,1
Yok	60 (74,1)	34 (73,9)	23 (82,1)	3 (42,9)	
Splenektomili	2 (2,5)	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	
Tanı anındaki					
PLT (x10^9/L)	1002 (394-2449)	943 (394-2412)	1023 (494-2449)	891 (671-2442)	,8
Hb (g/dl)	13 (8-17)	12,7 (8-16)	13,6 (10-17)	12,4 (10-15)	,1
WBC (10^9/L)	9,5 (3,4-20)	10,1 (3,4-18,4)	8,7 (4,6-15,9)	8,6 (4,2-20,6)	,4
Tromboembolik olay					
Evet	8 (9,9)	4 (8,7)	3 (10,7)	0 (0)	,8
Hayır	73 (90,1)	42 (91,3)	25 (89,3)	7 (100)	
Tromboz tipi					
Arteriyel	7 (87,5)	3 (75)	3 (100)	-	,5
Venöz	1 (12,5)	1 (25)	0 (0)		
Venöz+arteriyel	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Komorbiditeler					
Yok	43 (53,1)	23 (50)	15 (53,6)	5 (71,4)	,7
KVH ve/veya metabolik	27 (33,3)	17 (37)	9 (32,1)	1 (14,3)	
Nöropsikiyatrik	5 (6,2)	2 (4,3)	2 (7,1)	1 (14,3)	
Diğer	6 (7,4)	4 (8,7)	2 (7,1)	0 (0)	
Tedaviler					
Sadece ASA	16 (19,8)	9 (19,6)	7 (25)	0 (0)	
HÜ	39 (48,1)	25 (54,3)	12 (42,9)	2 (28,6)	
Anagrelid	14 (17,3)	5 (10,9)	6 (21,4)	3 (42,9)	,2
HÜ+anagrelid	8 (9,9)	4 (8,7)	3 (10,7)	1 (14,3)	
İFN-α	4 (4,9)	3 (6,5)	0 (0)	1 (14,3)	
MF dönüşüm					
Evet	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	,001
Hayır	79 (97,5)	46 (100)	28 (100)	5 (71,4)	
Blastik dönüşüm					
Evet	1 (1,2)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)	,4
Hayır	80 (98,8)	45 (98,7)	28 (100)	7 (100)	

JAK2: janus kinaz 2, *CALR*: kalretikülin, Hb: hemoglobin, WBC: lokosit, PLT: trombosit, MF: miyelofibrozis, KVH: kardiyovasküler hastalık, ASA: asetilsalisilik asit, HÜ: hidroksiüre, İFN-α: interferon alfa



Şekil 1. 48. ayda miyelofibrozis olmaksızın sağkalım (A) ve genel sağkalım (B).

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-12 Referans Numarası: 425

TÜRKİYE'DE DAHA ÖNCE EN AZ 2 TEDAVİ UYGULANMIŞ RRMM HASTALARINDA GERÇEK YAŞAM KOŞULLARINDAKİ TEDAVİ PATERNLERİ

Ömür Gökmen Sevindik[1], Peggy L. Lin[2], Prakash Navaratnam[3], Christina Tekle[2], Özgür Pektaş[4], Juan Alandete[2], Ece Demirkır[4], Howard S. Friedman[3]

[1]*Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*
[2]*Sanofi, Cambridge, Massachusetts, Amerika Birleşik Devletleri*
[3]*Datamed Solutions Llc, New York, Amerika Birleşik Devletleri*
[4]*Sanofi, İstanbul, Türkiye*

Giriş: Relaps/refrakter multipl miyelom (RRMM) tedavisi, immünomodülatörler, proteazom inhibitörleri (PI) ve monoklonal antikorların ortaya çıkmasıyla önemli ölçüde değişmiştir.[1] Ancak, ABD ve Avrupa dışındaki ülkelerde gerçek yaşamtedavi paternlerinii bildiren veriler eksiktir. Bu çalışmada, Türkiye'de gerçek yaşam koşullarında lenalidomid (LEN) ve bir PI içeren en az iki tedavi basamağı uygulanmış RRMM hastalarındaki tedavi paternleri ve hasta özellikleri tanımlanmıştır.

Yöntemler: Bu retrospektif, girişimsel olmayan hekim temellidosya incelemesine, 01.01.2015—31.12.2020 arasında üçüncü basamak (3L) MM tedavisine başlamış,LEN ve bir PI içeren en az iki tedavi basamağı uygulanmış RRMM hastaları dahil edilmiştir. Demografik ve klinik özellikler, tedavi paternleri (tedavi rejimleri, basamaklar [LoT], süresi [DoT]), sonuçların (progresyona kadar geçen süre [TTP], genel sağkalım [OS]) değerlendirileceği dosyaların ayrılması için, çalışmaya uygunluk kriterlerini karşılayan RRMM hastalarının tedavisini yürüten hekimler (n=49; ort. çalışma süresi: 9,8 ± 6,2 yıl; hasta bakımına ayrılan süre [%82,8]) seçilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerle hasta özellikleri ve tedavi paternleri özetlenmiştir. DoT, TTP ve OS, Kaplan-Meier tahmin yöntemi ile hesaplanmıştır.

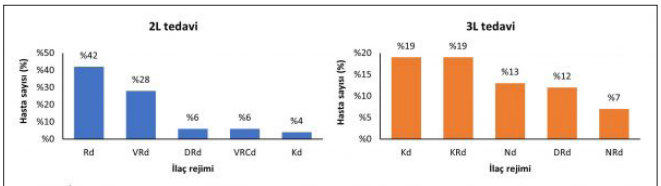
Bulgular: Çalışmaya 101 hasta (ort. [SD] yaş: 62,7 [yıl; 7,8]; erkek: %65,4) dahil edilmiştir. MM tanısında ort. (SD) yaş 57,1 (yıl; 8) olduğu (medyan [IQR]: 57[52,64]) kaydedilmiştir. Hastaların çoğunda (%84,2) Karnofsky performans skoruna (≥60) ve ECOG skorlarına (≤2) göre orta-iyi performans durumu olduğu ve çoğunlukla veri toplama tarihinde R-ISS'e göre evre 2 hastalık olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Ort. (SD) Charlson Komorbidite İndeksi skorunun 3,2 (1,1) olması orta dereceli bir komorbidite yükünü göstermiştir. MM ile ilişkili komorbiditeler (hiperkalsemi [%39,6], anemi [%67,3], böbrek fonksiyon bozukluğu [%12,9] ve kemik anormallikleri [%37,6]) olduğu gözlenmiştir. En sık gözlenen MM ile ilişkili diğer komorbiditeler hipertansiyon (%59,4), uç organ hasarı olmayan diyabet (%21,8) ve periferik vasküler hastalıktır (%21,8). Hastaların çoğuna (%68,3) 1L'de MM sırasında kök hücre transplantasyonu (SCT) uygulanmıştır. Bortezomib (BOR) bazlı rejimler, SCT uygulanan ve SCT uygulanmayan hastalarda 1L'de en yaygın tedavidir. 2L'de tek veya daratumumab (DARA) ya da karfilzomible kombinasyon halinde LEN ve BOR, en sık kullanılan tedavilerdir (Şekil 1). DARA ve karfilzomib gibi daha yeni tedavilere 2L'de başlanmıştır (Şekil 1). 3L'de en sık kullanılan tedavi rejimleri, tek başına ya da LEN ile kombinasyon halinde karfilzomib ve iksazomibtir. Karfilzomib ve DARA+LEN kullanımı 3L'de 2L'ye kıyasla artmıştır (Şekil 1). 2L ve 3L tedavi için medyan DoT 10 ve 7,4 aydır. DARA içeren herhangi bir rejim kullanan alt grupta (çalışma tarihinde tamamlamış veya halen devam eden), herhangi bir LoT'de (2L ve 3L) ve 3L'de DARA bazlı rejim için medyan DoT 6,9 aydır (Tablo 2). 3L'de tedaviden itibaren medyan (%95 güven aralığı) OS59,8 (52,7, 67,1) aydır ve 3L'den sonra TTP değerlendirilememiştir (Tablo 2).

Sonuç: Erken tedavi basamaklarında ikili ya da üçlü kombinasyonlarda BOR ve LEN kullanımının önemli düzeyde olduğu gözlenmiş, buna karşılık ileri basamaklarda yeni tedavilerin kullanımı artmıştır. Tedavi süresi klinik araştırmalarda bildirilen süreye kıyasla daha kısadır. Anlaşıldığı kadarıyla, gözlenen daha uzun TTP gerçek yaşam koşullarındaki klinik uygulamada LoT'lerin hızla değiştirilmesiyle ilişkili olabilir ve bu durum daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Sonuçlar, LEN ve BOR uygulanmış RRMM hastaları için standart tedavi seçeneğine ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır. 2L'de ve 3L'de tedaviyi bırakmanın başlıca nedenini hastalık progresyonu oluşturmuştur ve bu da, Türkiye'de LEN ve BORT (veya PI) maruziyeti olan RRMM hastaları için daha yeni ve daha etkili tedaviler açısından karşılanmamış bir ihtiyaç (LEN içermeyen seçenekler de dahil) olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, Genel sağkalım, Relaps Refrakter, Progresyona kadar geçen süre, Tedavi Özellikleri, Türkiye

Kaynaklar

1. Fava A, et al. Clin Kidney J 2018;11(6):777—785



Şekil 1: İkinci basamak ve 3L tedavi için en sık kullanılan 5 rejim
Veriler 101 hasta için bildirilmiştir.
2L, ikinci basamak; 3L, üçüncü basamak; DRd, daratumumab (DARA)+lenalidomid (LEN)+deksametazon; Kd, karfilzomib+deksametazon; KRd, karfilzomib+LEN+deksametazon; Nd, iksazomib+deksametazon; NRd, iksazomib+LEN+deksametazon; Rd, LEN+deksametazon; VRd, bortezomib (BOR)+LEN+deksametazon; VRCd, BOR+LEN+siklofosfamid+deksametazon.

Şekil 1

Tablo 1: RRMM hastalarının, demografik ve klinik özellikler

Değişken[1]	RRMM Hastaları (N=101)
Yaş, ortalama (SD)	62,7 (7,8) [yıl]
MM tanısı sırasındaki yaş, ortalama (SD)	57,1 (8,0) [yıl]
Erkek, n (%)	66 (%65,4)
ECOG Performans Durumu Skoru, n (%)	
Derece 0	5 (%5,0)
Derece 1	13 (%12,9)
Derece 2	52 (%51,5)
Derece 3	30 (%29,7)
Derece 4	1 (%1,0)
R-ISS Evreleme Kriterleri, n (%)	
1. Evre	2 (%2,4)
2. Evre	56 (%65,9)
3. Evre	27 (%31,8)
Bilinmeyen	0 (%0)
Yüksek Riskli Sitogenetik Durum [del (17/17p) veya t (4;14) veya t (14;16)], (n=92)	
Evet (n [%])	69 (%75,0)
Hayır (n [%])	23 (%25,0)

[1]Yanıt, başka şekilde belirtilmediği takdirde 101 hasta için bildirilmektedir.
CRAB, kalsiyum artışı, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik anormallikleri; ECOG, Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu; MM, multipl miyelom; R-ISS, revize edilmiş uluslararası multipl miyelom evreleme sistemi; RRMM, relaps/refrakter multipl miyelom.

Tablo 2: RRMM hastaları için tedavi paterni ve sağkalım sonuçları

Değişken	RRMM Hastaları (N=101)
Tedavi basamaklarının sayısı, medyan (IQR)	3 (2, 3)
Medyan (ay) (%95 GA)	
OS (ilk MM tanısından itibaren)	180 (139,2, X)
2L başlangıcından itibaren OS	83,9 (80,7, X)
3L başlangıcından itibaren OS	59,8 (52,7, 67,1)
2L başlangıcından sonra TTP	49 (34,1, X)
3L başlangıcından sonra TTP	X (43,0, X)
2L için DoT, medyan (IQR, ay)	10,0 (7,0, 20,0)
3L için DoT, medyan (IQR, ay)	7,4 (6,0, 12,1)
DARA içeren LoT'yi tamamlamış olan veya bu LoT'ye devam eden hastalar için DoT (KM tahminine göre)	
Tüm DARA hastaları, medyan (ay) (%95 GA)	6,9 (6,0, 7,9)
3L'deki DARA Hastaları, medyan (ay) (%95 GA)	6,9 (6,0, X)

2L, ikinci basamak; 3L, üçüncü basamak; GA, güven aralığı; DARA, daratumumab; DoT, tedavi süresi; KM, Kaplan-Meier; IMiD, immünomodülatörler; IQR, çeyrekler arası açıklık; LoT, tedavi basamağı; PI, proteazom inhibitörü; OS, genel sağkalım; RRMM, relaps/refrakter multipl miyelom; TTP, progresyona kadar geçen süre; X, değerlendirilemeyen.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-13 Referans Numarası: 235

MULTİPLE MYELOM'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ BAŞARISI ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER VE YANIT DEĞERLENDİRMEDE PET BT'NİN YERİ

Başak Bostankolu Değirmenci[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Ali Dede[2], Gonca Gül Gündem[2], Ümit Özgür Akdemir[3], Zübeyde Nur Özkurt[1], Lütfiye Özlem Atay[3], Münci Yağcı[1]

[1]Gazi Üniversitesi Hematoloji Bölümü
[2]Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Amaç: Otolog kök hücre nakli (OKHN), multiple myelom (MM) hastalarında uygulanan standart tedavi seçenekleri arasındadır. Yaş, performans durumu, uygulanan tedaviler ve nakil öncesi hastalık durumu gibi faktörler OKHN başarısını etkilemektedir (1). Bu çalışmada, MM tanısıyla OKHN yapılan hastalarda nakil sonuçlarını etkileyen parametrelerin ve PET BT'nin bu süreçteki rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010–Mart 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde OKHN yapılan 256 hasta [ortanca yaş: 58(30-74) yıl; E/K: 138/118] çalışmaya dahil edildi.

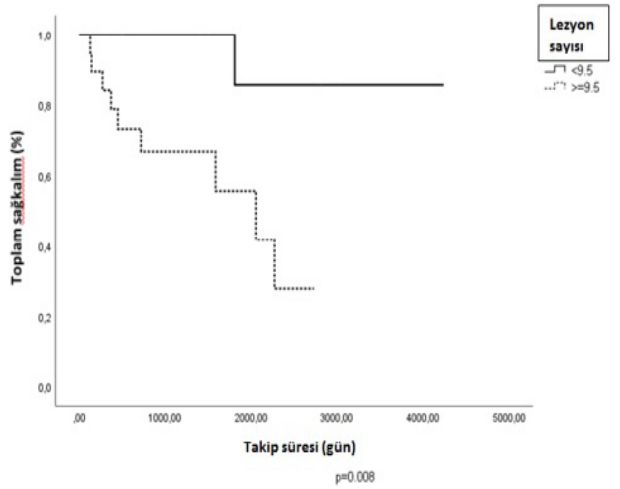
Bulgular: Otolog KHN sonrası ortanca 1362(10-4263) günlük izlem süresi sonunda tüm grupta toplam sağkalım olasılığı %32, ilerlemesiz sağkalım olasılığı %16.4 olarak hesaplandı. Hastalar nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimleri temel alınarak iki alt gruba ayrıldığında; nakil sonrası 2. ayda yapılan değerlendirmede CR/VGPR oranı Mel200 kolunda Mel140 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandı (%48.4 vs %19.9; p<0.001). Toplam sağkalım olasılığı Mel200 kolunda Mel140 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (%36.2 vs %22.1; p<0.001). İlerlemesiz sağkalım olasılığı Mel200 kolunda Mel140 ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (%25.4 vs %17.9; p=0.01). Çalışma grubu tanı-transplant arası süre temel alınarak iki alt gruba ayrıldığında; tanıdan itibaren 301 günden kısa sürede OKHN olanlarda nakil sonrası 2. ayda elde edilen CR/VGPR oranı anlamlı yüksek bulundu (%40.2 vs %28.5; p<0.001). Buna karşın iki grup arasında toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Toplam 33 hastanın nakil öncesi ve nakil sonrası 2. ayda yapılan PET BT incelemeleri değerlendirildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde; PET_{pre} SUVmax [p=0.021; HR:1.379(95% CI:1.049-1.813)] ve PET_{pre} tutulu lezyon sayısının [p=0.028; HR:1.094 (95% CI:1.010-1.185)] toplam sağkalım üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi. Pretransplant PET BT'deki tutulu lezyon sayısının mortalite öngürücü etkisi için sınır değer olarak belirlenen 9.5 değeri temel alınarak hastalar iki alt gruba ayrıldı [AUC: 0.789 (95% CI: 0.612-0.966), p=0.009]. Toplam sağkalım olasılığı lezyon sayısı <9.5 olan grupta anlamlı yüksek saptandı (%85.7 vs %27.8, p=0.008; Şekil 1). İlerlemesiz sağkalım olasılığı lezyon sayısı <9.5 olan grupta anlamlı yüksek saptandı (%38.1 vs %30.7, p=0.01). Delta SUVmax, boyutsal küçülme ve Deauville skorunun sağkalım veya relaps üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı görüldü. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç: Bu geriye dönük çalışmada, MM tanısıyla OKHN yapılan hastalarda Mel200 hazırlama rejiminin nakil başarısı ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterildi. Myelom tedavi sürecinde OKHN'nin erken dönemde yapılmasının yanıtı olumlu etkilediği görüldü. Nakil öncesi yapılan PET BT'de SUVmax ve tutulu lezyon sayısının toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım üzerine anlamlı etkili olduğu gösterildi. Bu bulgu myelom hastalarında PET BT'nin özellikle ilik dışı minimal kalıntı hastalık tayinindeki rolünü desteklemektedir (2,3,4).

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, Otolog kök hücre nakli, PET BT

Kaynaklar

1. Morè, S., Corvatta, L., Manieri, V. M., Saraceni, F., Scortechini, I., Mancini, G.,... & Offidani, M. (2022). Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Where Are We and Where Do We Want to Go?. Cells, 11(4), 606.
2. Zamagni, E., Tacchetti, P., Barbato, S., & Cavo, M. (2020). Role of imaging in the evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients. Journal of Clinical Medicine, 9(11), 3519.
3. Hillengass, J., Usmani, S., Rajkumar, S. V., Durie, B. G., Mateos, M. V., Lonial, S.,... & Lentzsch, S. (2019). International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. The lancet oncology, 20(6), e302-e312.
4. Anderson, K. C., Auclair, D., Adam, S. J., Agarwal, A., Anderson, M., Avet-Loiseau, H.,... & Kumar, S. K. (2021). Minimal residual disease in myeloma: application for clinical care and new drug registration. Clinical Cancer Research, 27(19), 5195-5212.



Şekil 1. Toplam sağkalım olasılığı lezyon sayısı <9.5 olan grupta anlamlı yüksek (p=0.008)

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	58(30-74)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n]	138/118
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)]	256
Tam yanıt	91(35.6)
Çok iyi kısmi yanıt	28(10.9)
Kısmi yanıt	75(29.3)
Minimal yanıt	2(0.8)
Stabil hastalık	7(2.7)
İlerleyici hastalık	53(20.7)
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası [ortanca(aralık)]	2(0-8)
Nakil öncesi HCT-CI [[n(%)]	253
Düşük risk (0)	109(43.1)
Orta risk (1-2)	109(43.1)
Yüksek risk (≥3)	35(13.8)
Nakil öncesi ECOG skoru [n(%)]	256
0-1	229(89.5)
≥2	27(10.5)
ISS [n(%)]	229
Evre I	61(26.6)
Evre II	72(31.5)
Evre III	96(41.9)
Moleküler Değerlendirme (FISH) [n/N (%)]	
13q delesyonu	10/93(10.7)
p53	4/91(4.4)
t(4,14)	3/45(6.7)
t(11,14)	3/84(3.6)
t(14,16)	2/45(4.4)
1q delesyonu	7/41(17.1)
1q amplifikasyonu	17/41(41.5)
Tanı-OKHN arası süre (gün) [ortanca(aralık)]	301(76-5756)
Hazırlama rejimi [n(%)]	256
Melfalan 140 mg/m²	93(36.3)
Melfalan 200 mg/m²	163(63.7)
Ürün CD34⁺ hücre sayısı (x10⁶/kg) [ortanca(aralık)]	4.36(1.69-12.95)
Nakil sonrası 2. ay yanıt değerlendirme [n(%)]	251
Tam yanıt	163(64.9)
Çok iyi kısmi yanıt	13(5.2)
Kısmi yanıt	40(15.9)
Minimal yanıt	4(1.6)
Stabil hastalık	13(5.2)
İlerleyici hastalık	18(7.2)
İzlem süresi (gün) [ortanca(aralık)]	1362(10-4263)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, **FISH:** Floresan in situ Hibridizasyon, **HCT-CI:** Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index, **ISS:** International Staging System, **OKHN:** Otolog kök hücre nakli

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-14 Referans Numarası: 487

PEDİATRİK ALL HASTALARINDA RİSK GRUBU BELİRLEMEDE MİNİMAL KALINTI HASTALIK TAKİBİNİN ÖNEMİ: EGE ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Nihal Karadaş[1], Şebnem Önen Göktepe[1], Dilek Ece[1], Burcu Akıncı[1], Zuhal Önder Siviş[1], Akkız Şahin Yaşar[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Yeşim Aydınok[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) 'de izlem ve tedavinin yanıt değerlendirmesinde minimal kalıntı hastalık (MKH) takibi son dönemde giderek önem kazanmaktadır (1). Çalışmalar ALL tedavisinin ilk 3 ayında submorfolojik remisyon sağlanamamış hastaların nüks oranlarının yüksek olduğu göstermektedir (2,3). Bu çalışmada merkezimizde takipli, ALL tanılı hastalarda tedavi sonuçları ve MKH takibinin risk gruplaması ile tedavi yanıtlarına etkisi değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Kliniğinde, 0-18 yaş arası, ALL tanısı ile tedavi alan hastaların sonuçları ve MKH (real-time kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu [PCR] yöntemi ile) takibinin ve sağ kalıma etkileri retrospektif incelendi.

Bulgular: Mayıs 2004-Haziran 2020 tarihleri arasında ALL tanısı alan, TR ALL ve BFM tedavi protokollerine göre tedavi verilmiş olgu sayısı 245 olup 163 (%67)'ünde MKH sonucu değerlendirildi. Ortanca yaş 62 ay (min=5, max=219 ay), olguların %61'i (n=150) erkek, %39'u (n=95) kız idi. Hastaların %10'u T hücreli, %89'ı öncül B hücreli, %1'i mixt fenotipik özellikte ALL'idi. Santral sinir sistemi tutulumu %12, diğer sistem tutulumu %5 oranında saptandı. Hastaların 44 (%17)'ü düşük, 108 (%44)'i orta, 90 (%37)'ı yüksek risk grubunda tedavi aldı. Sadece MKH çalışması sonucunda 15. gün değerlendirmesi ile 23 hasta risk grubu artışı (12'sinde orta risk, 11'inde yüksek risk grubuna geçiş) görüldü. Bunların 7'sinde t(12;21) pozitifliği vardı. Otuz üçüncü gün değerlendirmesinde MKH sonucu nedeniyle 11 hasta yüksek risk grubunda tedavi aldı. Otuz üç ve 78.gün MKH değerlendirmesine göre yavaş erken yanıt veren, YRG tedavi alan 27 hasta vardı ve bunların 15'i sadece MKH sonucu ile saptanabilir özellikteydi.

Hastaların genel sağ kalım ortancası 85 ay (0-23 ay), 7 hastada indüksiyonda ölüm gözlendi. Beş yıllık genel sağ kalım oranı MKH bakılanlarda %93, bakılmayanlarda %77 olup farklılık istatistiksel anlamlıydı (log rank p<0,001). Tanı lökosit sayısı >100 000/mm^3, 8.gün steroid yanıtı kötü olanlarda, on beşinci gün kemik iliği M3 morfolojide olanlarda,78.gün MKH sonucu 10^{-3} üzerinde olanlarda genel sağ kalım oranları anlamlı olarak düşük bulundu. Tüm grupta 21 hastada relaps vardı ve MKH bakılmayan grupta %13, MKH bakılanlarda %6 oranındaydı (p:0,055).

Sonuçlar: Bu çalışmada sadece MKH sonucu nedeniyle 33 (%13) hastanın risk grubunun arttırıldığı görüldü. MKH hastalık takibi yapılanlarda sağ kalım oranları anlamlı yüksek, relaps oranları daha düşük olduğu gösterildi. Bu sonuçlara bağlı olarak ALL hastalarında submorfolojik remisyon değerlendirmesin doğru risk gruplamada önemli olduğu bunun da MKH hastalık takibi ile sağlanabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, minimal kalıntı hastalık,

Kaynaklar

1. Gaipa G, Basso G, Biondi A, Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. metry B Clin Cytom. 2013 Nov-Dec;84(6):359-69
2. Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Oct;23(5):1083-98,
3. Campana D. Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2010 Jul;5(3):169-76.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-16 Referans Numarası: 393

NÜKS VE DİRENÇLİ HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Derya Koyun[1], Uğur Şahin[3], Güldane Cengiz Seval[1], Deniz Gören Şahin[2], Ayla Gökmen[3], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Osman İlhan[1], Mutlu Arat[2], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi
[3]Medicana Internatinal Ankara Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesi

Giriş ve Amaç: Nüks veya dirençli (R/R) Hodgkin lenfoma (HL) hastalarının yaklaşık yarısı otolog kök hücre nakli sonrası nüks etmektedir ve bu hasta grubunda sağkalım yeni nesil immunoterapiler (yni) öncesi oldukça kısa seyretmiştir.[1,2] Brentuximab Vedotin (BV), checkpoint inhibitör (CPI) (Nivolumab, Pembrolizumab) tedavileri sonrası yanıt ve sağkalım oranlarında artış olmasına rağmen halen Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AKHN) kür sağlayabilen tek tedavidir.[2,3] Biz bu çalışmada R/R HL hastalarımızda AKHN sonuçlarını değerlendirdik.

Hastalar-Method: Çalışmaya 2004-2021 tarihleri arasında 3 farklı merkezde R/R hastalık nedeniyle AHKN yapılan 70 HL hastası retrospektif olarak dahil edildi. Sadece merkezlerden birinden 2010 ve öncesi (VÖ) hastalar dahil edilirken, 2011 ve sonrası (VS) tüm merkezlerden hastalar verildi. AHKN öncesi yanıt değerlendirme Lugano sınıflamasına göre yapıldı ve hastalık yanıt değerlendirmesinde PET-BT veya BT-bazlı yanıt kriterleri kullanıldı.[4] Nakil sonrası (NS) yanıt ve sağkalım oranları değerlendirildi. Nakil yıl dönemlerine göre başarı oranları ve nakil öncesi (NÖ) ve NS BV ve CPI kullanımı başta olmak üzere, sağkalım sonuçlarına etki edebilecek parametreler araştırıldı.

Bulgular: Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda ortanca takip süresi 64 (40.7-87.3) ay idi. NS 23 hastada (%33) nüks/progresyon gözlemlenmiştir. Bu hastalarda ortanca nüks süresi 6.3 ay (aralık:1-24.5 ay)

idi. Analiz tarihine kadar sağkalan 29 hastanın (%41); 23'ü tam yanıt (TY) (%79), 4'ü kısmi yanıt (KY) (%14), 2'si stabl hastalık (SD) (%7) yanıtlıdır. 3 yıllık genel sağkalım (GS) %39 (%95 GA: 27.2–50.8), 3 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %28 (%95 GA: 16.2–39.8); 100. gün NRM %26 (%95 GA: 16.2–35.8), 1. yıl NRM %37 (%95 GA: 25.2– 48.8) idi (şekil 1).

Nakil tarihine göre; her iki dönemde NÖ yanıtlar arasında fark gözlenmezken (p=0.46), NS TY 2011 VS dönemde artmıştır (p=0.01). 2011 VS ile öncesi nakillerde sağkalım ve NRM açısından iki grup arasında fark gözlenmezken, 2016 VS PFS'nin önceki yıllara göre anlamlı olarak (ao) uzun olduğu gözlendi (p=0.03) (şekil 2). 2011 öncesi hastaların dahil edildiği tek merkezde, 2011 VS ile öncesi arasında anlamlı bir sağkalım farkı gözlenmemiştir.

NÖ kemosensitif hastalarda (TY, KY) BV kullanımının yaygın, HCT CI skorunun yüksek olduğu, RIC hazırlık rejiminin ao. daha sık tercih edildiği ancak ATG kullanımının daha az olduğu gözlenmiştir. NÖ TY'ın GS, PFS ve NRM için olumlu etkisi gözlenirken (p>0.05), NS TY olan hastalarda ise GS (p=0.02) ve PFS (p<0.001) ao. uzundu.

NÖ ve NS, BV ve CPI'nın GS ve PFS üzerine olumlu etkisi olup, istatistiksel anlamlı değildi (p>0.05). NÖ BV ve CPI'nın NRM üzerine anlamlı etkisi yoktu, NS BV (p=0.06) ve CPI'nın (p=0.08) NRM üzerine olumlu etkisi gözlenmekle birlikte, istatistiksel anlamlı değildi (şekil 3). ATG kullanımında GS ao. daha kısa (p=0.04) ve NRM fazlaydı (p=0.01), ancak PFS üzerinde etkisi yoktu (p=0.28). NS siklofosfamid (cy) kullanımında ise GS (p=0.04) ve PFS (p=0.05) ao. daha uzun olup, NRM üzerine etkisi yoktu (p=0.19). Hazırlık rejim tipinin ise GS, PFS ve NRM üzerine anlamlı etkisi yoktu (p>0.05).

Verici tipine göre; haploidentik nakilde (HN) NÖ CPI kullanımı (p<0.05), hazırlık rejiminde TBI (p<0.001) ve NS cy kullanımı ao. daha sık saptandı (p<0.001). Akraba dışı nakilde (ADN) ATG kullanımı akraba nakillere (AN) göre ao. sıktı (p<0.001). Akut GVHH (p=0.09) ve kronik GVHH gelişimi (p=0.002) AN'de daha fazla görüldü. HN'de GS en uzun olup, bunu sırası ile AN ve ADN takip etti (p=0.015) HN'de PFS ao. uzun olup, ADN ve AN'de benzerdi (p=0.03). ADN'de NRM en fazla olup, HN ve AN'de benzerdi (p<0.05).

Sonuç: AKHN R/R HL'de etkin bir tedavidir. 2010 VS yni'nin yaygın kullanımı, hastaların daha iyi seçilmesi ve merkezlerin deneyiminin artması nakil başarısına katkı sağlamış olabilir. R/R HL hastalarında yni'nin AKHN üzerine etkisi seçilmiş hasta grubunda çok merkezli prospektif çalışmalar ile belirlenebilecektir.

Anahtar kelimeler: RR HL, BV, CPI, AKHN

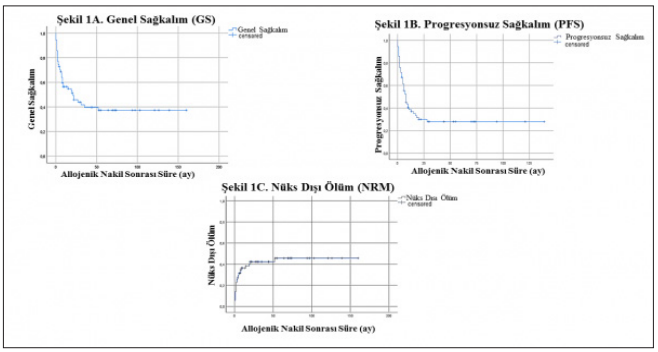
Kaynaklar

1. Shah GL, and Moskowitz CH. Transplant Strategies in Relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. Blood (2018) 131:1689–97.
2. Castagna L, Carlo-Stella C, Mazza R, and Santoro A. Current Role of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. Mediterr J Hematol Infect Dis (2015) 7: e2015015.
3. Moskowitz CH. Should All Patients with HL Who Relapse after ASCT Be Considered for Allogeneic SCT? A Consult, Yes; a Transplant, Not Necessarily. Blood Adv (2018) 2:821–4.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. JCO. 2014;32:3059–3068.

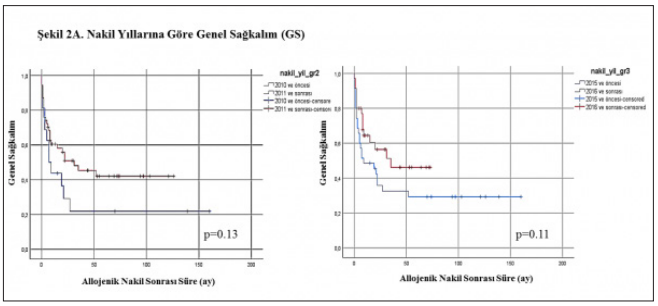
Tablo 1. Hasta Özellikleri

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri			
Nakil merkezi	fnh	28	40,0%
	auf	27	38,6%
	medicana	15	21,4%
Nakil yılı	2010 ve öncesi	16	22,9%
	2011 ve sonrası	54	77,1%
Yaş		35 (10-62)	
Takip süresi, ay		64,0 (40,7-87,3)	
Yaş_40	≤40	49	70,0%
	>40	21	30,0%
Cinsiyet	E	41	58,6%
	K	29	41,4%
Nakil Öncesi HCT-CI	≤2	25	35,7%
	>2	45	64,3%
Evre	Erken	24	34,3%
	İleri	46	65,7%
Nakil Öncesi Tedavi Basamak Sayısı	≤3 sıra	26	37,1%
	>3 sıra	44	62,9%
RT	Yok	38	54,3%
	Var	32	45,7%
Nakil Öncesi _BV	Yok	30	42,9%
	Var	40	57,1%
Nakil Öncesi _CPI	Yok	58	82,9%
	Var	12	17,1%
Nakil Öncesi Hastalık Durumu	Tam yanıt	11	15,7%
	Kısmi yanıt	18	25,7%
	Stabilprogresif	41	58,6%
Hazırlık Rejim Tipi	MA	23	32,9%
	RIC	47	67,1%
Kök Hücre Kaynağı	PKKH	62	88,6%
	KI	7	10,0%
	kordon	1	1,4%
ATG	Yok	57	81,4%
	Var	13	18,6%
TBI	Yok	49	72,1%
	Var	19	27,9%
Akut_GVHH		1	1,4%
	Var	29	41,4%
	Yok	40	57,1%
Kronik_GVHH		1	1,4%
	Var	17	24,3%
	Yok	52	74,3%
Nakil Sonrası_BV	var	11	15,7%
	yok	59	84,3%
Nakil Sonrası _CPI	var	8	11,4%
	yok	62	88,6%
Nakil Sonrası Hastalık Durumu	Tam yanıt	27	50,0%
	Kısmi yanıt	13	24,1%
	Stabilprogresif	14	25,9%
NRM	Yok	41	58,6%
	Var	29	41,4%
Nakil sonrası_100 mortalite	Var	18	25,7%
	Yok	52	74,3%

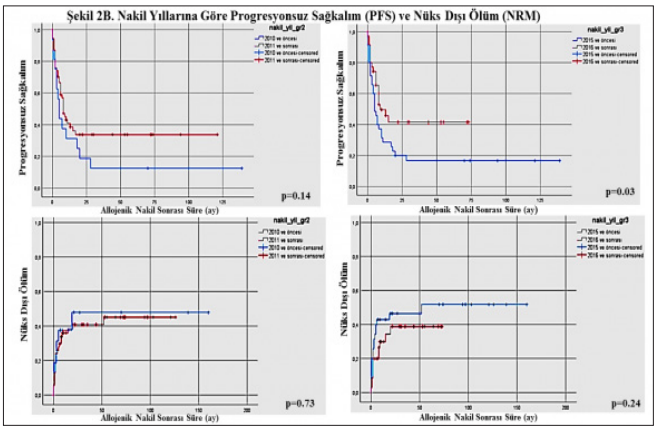
ATG: Anti Timosit Globulin GVHH: Graft Versus Host Hastalığı HCT-CI: Hematopoetik Hücre Transplantasyon Komorbidite İndeksi, MA: Myeloablatif, RIC: İndirgenmiş yoğunlukta RT: Radyoterapi, TBI: Tüm vücut ışınlama



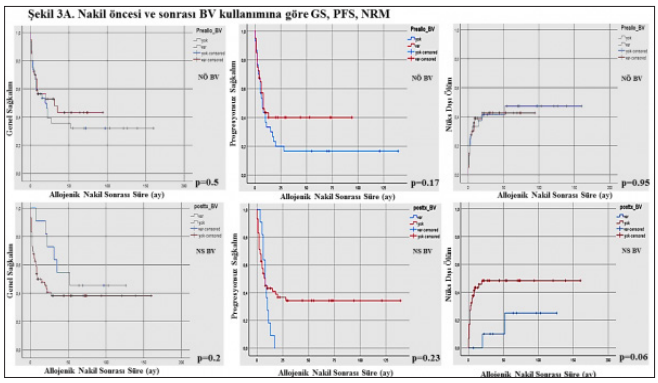
Şekil 1. A: Genel Sağkalım B: Progresyonsuz Sağkalım C: Nüks Dışı Ölüm



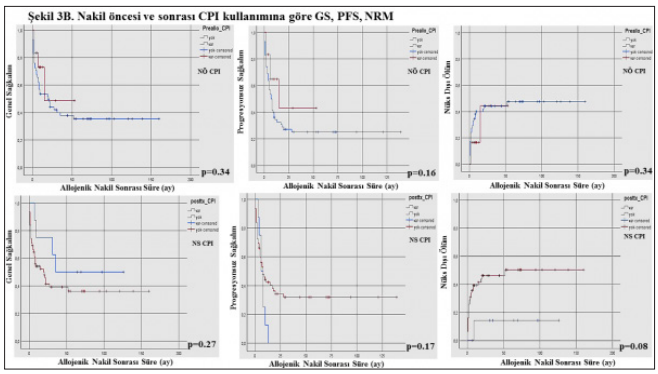
Şekil 2A. Nakil Yıllarına Göre Genel Sağkalım



Şekil 2B. Nakil Yıllarına Göre Progresyonsuz Sağkalım ve Nüks Dışı Ölüm



Şekil 3A. BV Kullanımına Göre Sağkalım



Şekil 3B. CPI Kullanımına Göre Sağkalım

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-17 Referans Numarası: 180

JACIE AKREDİTASYONU SONRASI ERCİYES ÜNİVERSİTESİ AFEREZ MERKEZİ 2010-2021 VERİLERİ

Serpil Baysal[1], Gülşah Akyol[2], Neslihan Mandacı Şanlı[2], Nizamettin Bektaş[1], Ümit Korkmaz[1], Hüseyin Özmen[1], Osman Oğuz Gazioğlu[1], Muzaffer Keklik[2]

[1]Erciyes Üniversitesi, Aferez Merkezi, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri

Giriş: Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu ile Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği tarafından oluşturulmuş olan JACIE standartlarının, uygulandığı merkezlerde kök hücre nakil sürecinin her kategorisine olan katkısı bilinmektedir. Çocuk ve erişkin hastalarda çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan otolog kök hücre naklinde (OKİT) başarılı sonuçlar alınabilmesi için kök hücrelerin verimli şekilde toplanması esastır. Günümüzde bu amaçla çeşitli kök hücre kaynakları kullanılmakla beraber olguların %90'ında periferik kan kök hücre toplanması (PKHT) tercih edilmektedir.

Amaç: Çalışmamızda, JACIE akreditasyonu sonrası OKİT amacıyla PKHT yapılmış hastalara ait mobilizasyon rejimleri, kök hücre toplama etkinliği (CE2) ve işlem sayısı yanısıra, dondurularak saklanan kök hücrelerdeki nakil öncesi canlılık oranları ile nötrofil ve trombosit engraftman sürelerini içeren veriler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Aferez Merkezi'nde 2010-2021 yılları arasında gerçekleştirilen otolog PKHT verileri değerlendirilmiştir. Aferez cihazı olarak Spectra Optia ve Amicus kullanılmıştır. Kök hücre mobilizasyonunda, sadece granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF), kemoterapi + G-CSF, veya mobilizasyon yetersizliği durumunda G-CSF ile birlikte pleriksafor kullanılmıştır. Periferik kan CD34+ kök hücre sayısı ile canlılık oranlarının değerlendirilmesinde FACS Calibur akan ölçer kullanılmıştır. OKİT sonrası mutlak nötrofil sayısının >0.5 x 10^3 /ml olması nötrofil engraftmanı, trombosit sayısı ise üç gün üst üste trombosit desteği olmadan 20 x 10^3 /ml olması trombosit engraftmanı olarak kabul edilmiştir. CE2 literatürdeki formüle uygun şekilde hesaplanmıştır:

CE2 % = üründeki CD34+ hücre sayısı / µL x ürün hacmi / işlem öncesi CD34+ hücre sayısı x toplam işlenen kan hacmi

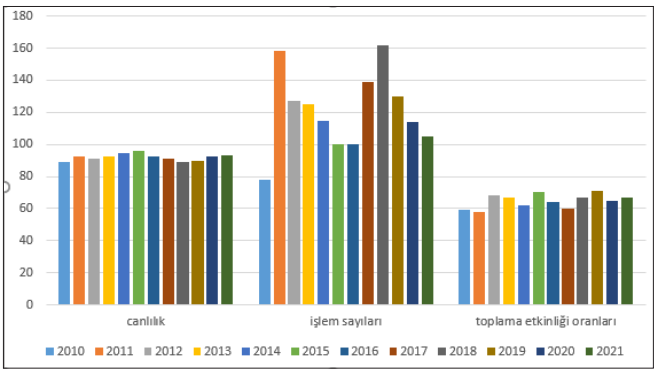
Bulgular: Merkezimizde JACIE akreditasyonunu takip eden 11 yıllık süreçte 1025 hastaya toplam 1433 PKHT, 1105 OKİT işleminin yapıldığı tespit edilmiştir. Hastaların 170'i (%16.6) çocuk hasta, 855'i (%83,4) erişkin hasta idi. Hastaların yaş ortancası 50 (1- 81) idi. Hastaların 907'si erkek (%63,3) 526'sı kadın idi. (%36,7). Kilo ortancası 74 (7-150) idi. Tanılar; multipl myelom: 442 (%43.12), Non-Hodgkin lenfoma: 180 (%17,4), Hodgkin lenfoma: 174 (%16.97), nöroblastom: 57 (%5,56), diğer: 172 (%16,78). Mobilizasyon rejimleri; kemoterapi+G-CSF: 808 (%78,8), G-CSF: 127 (%12,4), G-CSF + pleriksafor: 25 (%2.43), diğer: 65 (%6.34) idi. Toplama öncesi periferik kan CD34+ hücre sayısı ortanca 33 (10- 308) / µL idi. Üründeki CD34+ hücre sayısı ise ortanca 7,98 (1,02-72,56) x 10^6 /kg olarak tespit edildi. Hastaların 589'una (%41,8) 1 gün, 372'sine (%26,4) 2 gün, 37'sine (%2,6) 3 gün, 3 (%0,2) hastaya ise ardışık 4 gün toplama işlemi yapılmıştı. Hastaların 406'sına tek nakillik, 592'sine 2 nakillik ve 3 hastaya da 3 nakillik hücre toplanmıştı. CE2 oranı ortanca %62 (12-239) olarak saptanmıştı. Çalışma sonunda OKİT'de kullanılmış olan 1105 ürünün canlılık oranı ortanca %92.8 (75-99.7) olarak bulunmuştu (Grafik 1). Nakil yapılamayan 328 ürünün 173 (%52,7) hasta exitus olduğu için, 155 hastanın (%47.2) henüz nakil işlemi gerçekleşmediği için canlılık oranları belirlenememişti. OKİT sonrası nötrofil engraftman günü ortanca 10 (7-46), trombosit engraftmanı günü de ortanca 12 (5-57) idi. Nakil sonrası 19 (%1,7) hasta engraftman gerçekleşmeden ex olmuş, 3 hastanın ise toplanan kök hücreleri kendi istekleri ile başka bir nakil merkezine devredilmiştir.

Sonuç: JACIE standartlarına göre kalite göstergeleri olarak kabul edilen canlılık ve toplama etkinliği oranları ile engraftman süreleri bakımından 11 yıllık sonuçlarımızın literatürle karşılaştırıldığında oldukça başarılı olduğu görülmektedir. Özellikle, dondurularak saklanmış olan kök hücrelerin OKİT öncesi yeterli canlılık oranı koşullarını sağlamasının, JACIE akreditasyonunun hedeflerine ulaşılabildiğini gösteren bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Aferez, Akreditasyon, JACIE, Periferik kök hücre

Kaynaklar

1. Marinelli Busilacchi, E., et al., A novel method to evaluate prethawing viability of cryopreserved CD34+ hematopoietic stem cells for autologous transplantation. 2020. 60(7): p. 1529-1535.
2. Anguita-Compagnon, A., et al. Mobilization and collection of peripheral blood stem cells: guidelines for blood volume to process, based on CD34-positive blood cell count in adults and children. in Transplantation proceedings. 2010. Elsevier.
3. Saccardi, R., E. McGrath, and J.A.J.T.E.h. Snowden, JACIE accreditation of HSCT programs. 2019: p. 35-40.
4. Berz, D. and G.J.N.A.i.S.C.T. Colvin, Cryopreservation of hematopoietic and non-hematopoietic stem cells–a review for the clinician. 2012: p. 231-266.



Grafik 1.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-19 Referans Numarası: 282

AĞIR KONJENİTAL NÖTROPENİLİ HASTALARDA GENETİK ANALİZ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Uğur Erkin Zeytinoğlu[1], Fatma Gümrük[2], Tekin Aksu[2], Bülent Barış Kuşkonmaz[2], Selin Aytaç Eyüpoğlu[2], Fahriye Duygu Uçkan Çetinkaya[2], Şule Ünal Cangül[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Nötropeni, 3 aydan uzun sürdüğünde "kronik" olarak kabul edilir ve nötrofillerin üretiminin azalması veya artmış yıkımından kaynaklanır. Kalıtsal bir bozukluk veya edinsel bir nedene bağlı olabilir. Gebelikte maternal hipertansiyona ikincil gelişen nötropeniden, kemik

iliğinde baskılanmaya yol açan enfeksiyonlara, ilaçlara, toksinlere, immun bozukluklara, malignensilere, vitamin eksikliklerine veya kalıtsal nedenlere kadar birçok nedeni mevcuttur. Kronik nötropenilerin önemli bir kısmını oluşturan konjenital nötropeniler, sıklıkla ağır nötropeni (absolu nötrofil sayısı < 0,5 × 10^9/L) ile karakterizedir. Bu çalışmada kronik nötropeni nedeniyle incelenen hastalıkların etiyolojilerine göre dağılımını tek merkez deneyimi olarak inceledik. Bu sayede akraba evliliğinin sık olarak görüldüğü ülkemizde kronik nötropenilerin kalıtsal etiyolojideki dağılımlarını ve ülkemizdeki genetik dağılımı görmeyi hedefledik.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2012-2022 yılları arasında kronik izole nötropeni tanısı ile izlenen hastalardan, ilaç, vitamin B12 eksikliği ve kemik iliğini tutan malignitelere sekonder gelişen nötropenili hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya toplam 240 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler elektronik dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama mevcut yaşı 9 yıl 2ay (9 ay-27 yaş) olup, %55'i erkekti. Hastaların %82'sine (n=197) genetik incele yapılmış olup, genetik incelemeler en sık mutasyon bildirilen 3 genin (*HAX1, ELANE ve G6PC3*) Sanger dizi analizi ile incelenmesinden, tüm egzom dizilemeye kadar çeşitlilik göstermekteydi. Genetik çalışma yapılan hastaların %20'sinde (n=49) nötropeni ilişikli genlerden birinde mutasyon tespit edildi. Genotipi tayin edilen hastaların %38,7'sinde (n=19) *HAX1* geninde homozigot mutasyon, %20.4'ünde (n=10) *ELANE* heterozigot mutasyon, %8,1'inde (n=4) *SBDS1* mutasyon (Shwachman Diamond Sendromu), %8.1'inde (n=4) *SLC37A4* homozigot mutasyon (Glikojen Depo Tip1), %6,1'inde (n=3) *G6PC3* homozigot mutasyon mevcuttu. İki hastada *VPS45* geninde homozigot mutasyon, 2 hastada Barth Sendromu, 1 hastada Hermansky Pudlak sendromu, 1 hastada retiküler disgenezi, 1 hastada nötropeni ile giden Poikiloderma, 1 hastada *RUNX1* geninin heterozigot germline mutasyon, 1 hastada *KMT2D* geninde heterozigot mutasyon vardı.

Tartışma ve Sonuç: Çoğunlukla iyi seyirli olan kronik nötropenilerin daha az sıklıkla görülen ve granülositlerin bozulmuş maturasyonu ile karakterize bir alt formu olan konjenital nötropeniler, yaşamlarının ilk aylarında başlayan tekrarlayan, genellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ile giden bir nötropeni alt formudur. Konjenital nötropenilerin sıklığının, tüm dünyada ortalama bir milyon canlı doğumda 3-8,5 vaka olduğu tahmin edilmekle beraber dünya çapında otozomal dominant bozukluklar daha yaygın görünmektedir. Fakat akraba evliliklerinin sıklığının arttığı toplumlarda otozomal resesif geçiş paternine sahip kalıtsal durumların da yaygın olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da otozomal resesif formlar daha sık olarak gösterilmiştir. Şiddetli konjenital nötropeniye sebep olan tanımlanan birçok mutasyon olmasına karşın yeni nesil dizileme ve tüm ekzom dizileme gibi tanı araçları daha yaygın bir şekilde kullanıldıkça, ciddi konjenital nötropeni ile ilişkili yeni varyantların tanımlanmasını beklemektedir. Sonuç olarak kronik nötropenisi olan hastaların erken tanısı, tedavi süreci ve olası komplikasyonların takibi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: konjenital, kronik, nötropeni

Kaynaklar

1-Dale, D. C. (2017). How I manage children with neutropenia. British journal of haematology, 178(3), 351-363.

2-Newburger, P. E., & Dale, D. C. (2013, July). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. In Seminars in hematology (Vol. 50, No. 3, pp. 198-206). WB Saunders.

3-Skokowa, J., Dale, D. C., Touw, I. P., Zeidler, C., & Welte, K. (2017). Severe congenital neutropenias. Nature Reviews Disease Primers, 3(17302), 1-18.

4-Lanzkowsky, P., Lipton, J. M., & Fish, J. D. (Eds.). (2016). Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. academic press.

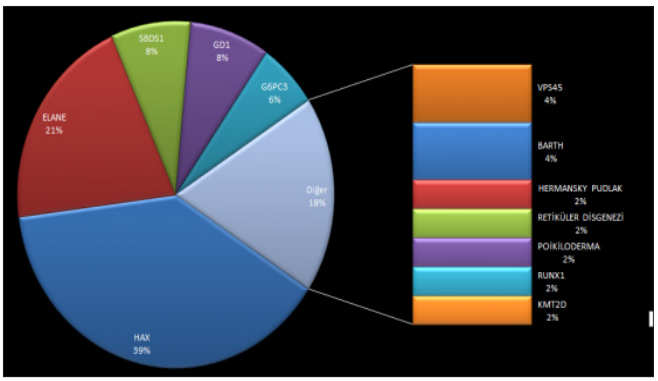
5-Segel, G. B., & Halterman, J. S. (2008). Neutropenia in pediatric practice. Pediatrics in review, 29(1), 12.

6-Olcay, L., Ünal, Ş., Onay, H., Erdemli, E., Öztürk, A., Billur, D.,... & Yetgin, S. (2018). Both granulocytic and non-granulocytic blood cells are affected in patients with severe congenital neutropenia and their non-neutropenic family members: An evaluation of morphology, function, and cell death. Turkish Journal of Hematology, 35(4), 229.

7-Dale, D. C., & Link, D. C. (2009). The many causes of severe congenital neutropenia. The New England journal of medicine, 360(1), 3

8-Jean Donadieu, Stephanie Frenz, Lauren Merz, Christoph Klein & Christine BellannéChantelot (2021). Chronic neutropenia: how best to assess severity and approach management? Expert Review of Hematology 14(10), 945-960

Konjenital Nötropeni Genetik Dağılımı



■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-20 Referans Numarası: 440

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ VERİCİLERİNDE PERİFERİK KÖK HÜCRE AFEREZİNİN KOAGÜLASYONA ETKİSİNİN ROTEM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Neslihan Çilek[1,4], Elif Uğurel[1,3], Özgür Can Eren[2], Hakan Kalyon[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Ümit Barbaros Üre[2], Özlem Yalçın[1,3], Olga Meltem Akay[2]

[1]Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (kuttam), Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[2]Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[3]Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
[4]Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Amaç: Periferik kök hücre toplama işlemi uygulanan allojeneik kök hücre nakli vericilerinde, çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak tromboz riski artabilir. Bu faktörler; aferez işlemi ve granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF) kullanımı ile ilişkili olabilir. Aferez işlemindeki ekstrakorporeal dolaşım sırasında pıhtılaşma faktörlerinin adsorbsiyonu, trombosit adezyonu ve agregasyonu ile lökosit ve eritrositlerin hücre seperatörü içindeki kan dolaşımını sağlayan tüplerin yüzeyine yapışması sağlıklı kök hücre vericisinde hiperkoagulabl bir duruma yol açabilir. Kök hücre mobilizasyonu için kullanılan G-CSF'inde, koagülasyon sistemi üzerine etkisi ile ilgili olarak literatürde veriler bulunmaktadır ve granülosit koloni stimüle edici faktör kaynaklı geçici hiperkoagülabilite durumu araştırılması gereken önemli bir noktadır.

Bu çalışmada, periferik kök hücre aferezi uygulanan allojeneik kök hücre nakli vericilerinde artmış tromboz riskinden sorumlu olabilecek aferez işlemi ve G-CSF kullanımının koagülasyon bileşenleri üzerindeki etkisi rotasyonel tromboelastometri (ROTEM) analizi ile global olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Spectra Optia cihazı ile kök hücre aferezi uygulanan 30 sağlıklı verici dahil edilmiştir. Vericilere günde iki kez 5 ug/kg subkütan G-CSF (filgrastim) uygulanmıştır. İlk filgrastim dozundan önce donörlerden alınan kan örneğinde tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer analizi yapılmıştır ve ROTEM ile INTEM ve EXTEM analizi yapılarak CT (pıhtılaşma zamanı), CFT (pıhtı oluşma zamanı) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği) parametrelerine bakılmıştır (1. ölçüm). Periferik kök hücre miktarında beklenen artış gösteren donörlerde aferez işlemi öncesi (2. ölçüm), aferez işlemi bittikten hemen sonra (3. ölçüm) ve bir hafta sonra (4. ölçüm) aynı parametreler tekrar değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Kan sayım parametreleri değerlendirildiğinde; beyaz küre sayısında 2. ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p<0.0001$) görülürken trombosit sayısında 2. ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre azalma ($p<0.0001$) saptanmıştır. PT düzeyinde 2. ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p<0.05$), D-dimer ve fibrinojen değerinde 2. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p<0.05$) saptanırken aPTT ve hemoglobin düzeylerindeki ölçümlerde önemli farklılıklar gözlenmemiştir.

ROTEM parametreleri değerlendirildiğinde EXTEM testinde, CFT'de 2. ölçümde ve 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre artma ($p < 0.05$ ve $p < 0.0001$), MCF'de ise 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre azalma ($P<0.01$) saptanmıştır. INTEM testinde, CFT'de 3. ölçümde 1. ölçüm değerine göre önemli ölçüde artma ($p < 0.05$), MCF'de 2. ölçüm değerinde 1. ölçüm değerine göre artma gözlenirken 3. ölçüm değeri 2. ölçüm değerine göre anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p<0,0001$). Hem INTEM hem de EXTEM testi için dört ölçüm arasında CT değerlerinde anlamlı bir fark

saptanmamıştır. İki test analizinde de 2. ve 3. ölçüm değerinde gözlenen farklılıklar 4. ölçüm değerinde normal değerlerine geri dönmüştür.

Tartışma: Kök hücre aferez işleminden hemen sonra EXTEM ve INTEM analizlerinde artan CFT değeri işleme bağlı olarak koagülasyon faktörlerinin azalması ile açıklanabilir. EXTEM ve INTEM analizlerinde aferez işlemine bağlı saptanan değişiklerin, işlemden sonra geç dönemde yapılan ölçümde düzelmesi bu değişikliklerin geçici olduğunu ve kök aferez işleminin sağlıklı donörler açısından güvenli olduğunu göstermektedir.

INTEM analizinde MCF değerinin filgrastim kullanımı sonrası uzaması ve takip eden ölçümde normale dönmesi, granülosit koloni stimüle edici faktör kaynaklı geçici hiperkoagülabilite gelişimini desteklemiştir. Hemostatik fonksiyonları bir bütün olarak değerlendirmeyi sağlayan ROTEM ile elde ettiğimiz bu bulgunun daha geniş olgu sayısına ait çalışmalar ile desteklenmesini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: allojeneik kök hücre nakli, periferik kök hücre aferezi, rotasyonel tromboelastometri

Kaynaklar

1. Akay OM et al Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thromboelastography. Med Oncol 2009;26(3):358.
2. Akay OM et al. Thromboelastographic evaluation of the influence of 2-RBC apheresis on donor's coagulation system. Transfus Apher Sci 2013; 48(3):387.
3. Canales MA. J Hematother Stem Cell Res 2002; 11(4).
4. Halter J et al. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. Haematologica 2009; 94(1), 94-101.
5. Ilhami K. What is the role of apheresis technology in stem cell transplantation? Transfusion and Apheresis Science 2017; 56(6), 788-794.
6. LeBlanc R. Bone Marrow Transplant 1999; 23.
7. Pagliuca A et al. Guidelines on the use of colony-stimulating factors in hematological malignancies. British Journal of Haematology 2003; 123(1), 22-33.
8. Park MS et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. J Trauma 2009; 67(2):266.
9. Politi P. Transf Apheresis Scie 2012; 229.
10. Spienza L et al. Whole blood coagulation assessment using rotation thromboelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19(5):355.

Tablo 1. ROTEM analizi sonucu elde edilen INTEM ve EXTEM testleri için CT (pıhtılaşma zamanı), CFT (pıhtı oluşma zamanı) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği) parametreleri

	Ölçüm-1 (Mean ± sd)	*Ölçüm-2 (Mean ± sd)*	*Ölçüm-3 (Mean ± sd)*	*Ölçüm-4 (Mean ± sd)*
EXTEM- CT (sn)	66.06 ± 8.828	68.77 ± 14.14	65.90 ± 8.652	64.33 ± 6.028
EXTEM-CFT (sn)	76.00 ± 11.98	91.14 ± 21.73	106.1 ± 26.49	90.57 ± 20.06
EXTEM-MCF (mm)	65.74 ± 3.768	65.90 ± 4.039	61.87 ± 4.470	62.73 ± 4.377
INTEM-CT (sn)	205.7 ± 66.82	177.0 ± 39.46	191.9 ± 47.44	192.0 ± 37.74
INTEM-CFT (sn)	75.48 ± 22.36	78.31 ± 22.98	89.52 ± 22.48	84.73 ± 25.70
INTEM-MCF (mm)	63.13 ± 3.649	65.07 ± 3.760	60.10 ± 4.182	61.36 ± 3.898

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-22 Referans Numarası: 583

PEDİATRİK FEBRİL NÖTROPENİ EPİZODLARINDA TEKRARLANAN KAN VE PORT KATETER KÜLTÜRLERİNİN ÖNEMİ

Volkan Köse[1], Rabia Deniz Kılçık[3], Ayça Koca Yozgat[1], Elif Akkaya[3], Ekin Kartal Özer[3], Murat Sırakaya[3], Esin Yıldırım[3], Bedia Dinç[4], Hüsniye Neşe Yaralı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji
[2]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Giriş: Febril nötropeni (FN) çocukluk çağında kanser nedeni ile tedavi gören hastalarda en sık görülen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur (1). Çalışmalarda FN ataklarında %10-24 oranında bakteriyemi insidansı gösterilmiş olup atakların yaklaşık %50-80'inde herhangi bir etken üretilememiştir (2). Uluslararası pediatrik febril nötropeni kılavuzu ampirik antibiyotiklere başlamadan önce periferik ven ve mevcut bir santral venöz kateterden, antibiyotik tedavisi sonrasında da ateş devam ediyor ise iki gün boyunca iki set kan kültürü alınmasını, daha sonra ateş devam ediyor ise sadece klinik değişiklik olduğunda kültür alınmasını önermektedir (3). Çalışmamızın amacı febril nötropenik çocuk hastalarda ateş epizodu devam ederken kaç güne kadar periferik kan ve/veya port kültürü alınmasının önemini saptayabilmektir.

Materyal-Metod: Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde Eylül 2019-Mayıs 2022 arasında akut lenfoblastik/ myeloblastik lösemi ile takipli toplam 167 çocuk hastanın 1393 febril nötropeni atağı (FNA) retrospektif olarak değerlendirildi. Febril nötropenili tüm hastalardan 1. gün kan ve mevcut ise port veya santral venöz kateterden kültür alındıktan sonra antiyoterapi başlandı. Ateşli seyrettikleri sürece 6. güne kadar kültürleri alınmaya devam edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve kültür sonuçları analiz edildi.

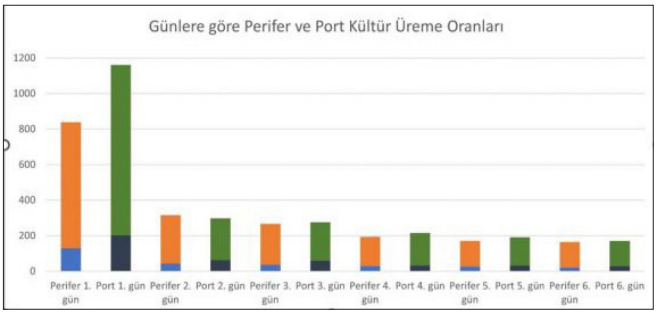
Sonuçlar Yüz altmış yedi hastanın 1393 FNA'daki 1948 periferik kan ve 2309 port kateter kültürü değerlendirildiğinde 701 üreme saptandı. Atakların 1. gününde alınan kan kültürlerinin 131'inde (%9,4), kateter kültürlerinin ise 202'sinde (%14,5) üreme saptandı; 64 (%4,5) atakta ise hem kan hem port kültüründe eş zamanlı üreme saptandı. Ateşin devam ettiği 316 atakta 2. gün alınan kan kültürlerinin 43'ünde (%3), port kültürlerinin 62'sinde (%4,4) üreme saptandı. Birinci gün kan kültüründe üreme olan 131 hastanın 2. gün sadece 15'inde üreme tespit edildi. Ancak 1. gün kan kültüründe üreme saptanmayanların 17'sinde 2. gün kan kültüründe üreme saptandı. Birinci gün port kültüründe üreme olan 202 hastanın ise 2. gün port kültürünün 41'inde üreme mevcut iken, 1. gün port kültüründe üreme olmayan hastaların 18'sinde 2. gün port kültüründe üreme saptandı. 1393 atağın 276'sında febril oldukları 3. gün alınan kan kültürlerinin 37'sinde (%2,6), port kültürlerinin ise 59'unda (%4,2) üreme saptandı. İlk 2 günde kan kültüründe üreme saptanmayan 171 ataktan 7'sinde 3. gün kan kültüründe üreme saptanırken, port kültüründe üreme saptanmayan 156 ataktan 9'unda 3. gün port kültüründe üreme oldu. 1393 atağın ilk 4 gününde üreme elde edilemeyen hastalardan ateş devam etmesi halinde 5. gün alınan kan kültüründe sadece 1 atakta üreme elde edilebildi. Günlere göre perifeik kan ve port kültür üreme oranları grafik 1'de, üreyen mikroorganizmaların dağılımı ise grafik 2'de gösterilmiştir.

Tartışma: Çalışmamız, FN'li çocuk hastalarda kan ve port kültürlerinin alınma protokollerini optimize etme amacı ile yapılmıştır. Bu hastalarda kan ve port kültürlerinin ateşli hastalarda kılavuzlardan farklı olarak ilk 4 günde tekrarlanmasının uygun olduğunu fakat 5. günden sonra klinik değişiklik olmaması halinde alınmasının klinik anlamlı olmadığını düşünmekteyiz.

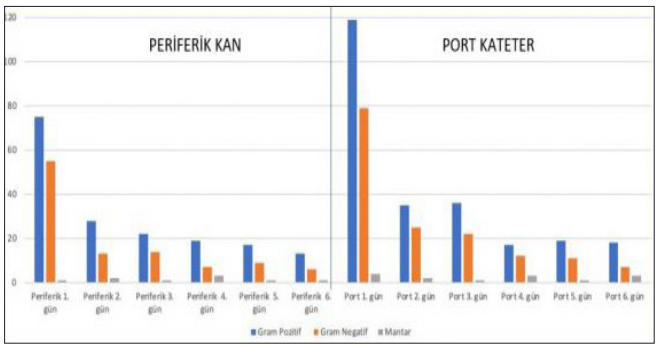
Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, çocuk, periferik kan ve port kültür

Kaynaklar

1. Ardura, M. I. & Koh, A. Y. in Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th Edition (eds Pizzo, P. & Poplack, D.) 1010–1057 (Lippincott Williams & Wilkins, Riverwoods, 2015).
2. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:623–629.
3. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2012; 30:4427–38.



Grafik 1.



Grafik 2. Periferik kan ve port kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-23 Referans Numarası: 138

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA FOLİKÜLER SİTOTOKSİK T (TFC) HÜCRE ALT GRUPLARININ VE FONKSİYONLARININ İNCELENMESİ

[1]Fatih Akboğa, [2]Fehmi Hindilerden, [2,3]İpek Yönal Hindilerden, [2]Emine Gültürk, [1]Günnur Deniz, [1]Metin Yusuf Gelmez

[1]*İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*
[2]*İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*
[3]*İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), B lenfositlerin kemik iliğinde, lenf nodunda, dalakta ve periferik kanda birikmesi ile karakterize B hücreli malignitedir. Güncel çalışmalarda CXCR5 eksprese eden $CD8^+$ T hücrelerinin bir alt grubu saptanmıştır. Foliküler sitotoksik $CD8^+$ T (T_{FC}) hücreler olarak adlandırılan bu hücre grubu diğer $CD8^+$ T hücre gruplarından fenotipik ve transkripsiyonel olarak farklılık göstermektedir. T_{FC} hücreleri $CD8^+$ T hücrelerine benzer şekilde salgıladıkları perforin ve granzim aracılığı ile enfekte veya tümörleşmiş B ve T_{FH} hücrelerinin lizisini sağlamaktadır. Güncel çalışmalar CD40L ekspresyonunun T_{FC} hücrelerini T_{FH} hücrelerine benzer şekilde B hücreleri ile etkileşerek antikor yanıtlarının düzenlenmesinde rol alabileceğini bildirmektedir. Bu çalışmada, KLL'li hastalarda T_{FC}hücrelerinin sıklığı, alt grup dağılımı ve alt grupların fonksiyonları incelenmiştir.

Method: Otuz KLL hastası ve 20 sağlıklı kontrolün periferik kan örneklerinden periferik kan mononükleer hücreleri (PKMH) izole edildi. PKMH örneklerinden $CD19^-$ hücreler sort edildikten sonra PMA/İonomycin ile 2 saat uyarılıp, ardından kültüre Brefeldin A eklenerek 3 saat daha uyarım yapıldı. Uyarım sonrası hücreler anti-CD3, -CD8, -CXCR5, -CD40L, -ICOS monoklonal antikorları ile yüzey boyaması yapıldıktan sonra, fiksasyon ve permeabilizayon işlemleri sonrasında anti-IL-4, -IL-17, -IL-21, -IFN-g, -perforin ve -granzim-B monoklonal antikorları ile hücre içi boyama yapıldı. Örnekler akan hücre ölçerde okutularak analiz edildi.

Sonuçlar: KLL hastalarında total T_{FC} hücre oranlarının sağlıklı kontrollere göre arttığı saptandı. T_{FC} hücre alt grupları analiz edildiğinde, KLL hastalarında $ICOS^+$ T_{FC}, $CD40L^+$ T_{FC} hücre oranlarının sağlıklı kontrollere göre arttığı, buna karşın $ICOS^-CD40L^-T_{FC}$ (DN T_{FC}) hücre oranlarında hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. KLL hastalarında $ICOS^+$ T_{FC}, $CD40L^+$ T_{FC} ve DN T_{FC} alt gruplarında IL-4, IL-17, IL-21 ekspresyonlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlendi. KLL hastalarında $ICOS^+$ ve $CD40L^+$ T_{FC} hücrelerinde DN T_{FC} alt grubuna kıyasla IL-4, IL-17, IL-21, IFN-g ekspresyonlarının daha yüksek olduğu gözlendi. Aynı zamanda KLL hastalarında $ICOS^+$ T_{FC} hücrelerin perforin ve granzim B'nin diğer T_{FC} hücre alt gruplarına göre daha fazla eksprese olduğu gözlendi. $CD5^+CD19^+$ hücre oranı ile total T_{FC} hücre oranının pozitif korele olduğu saptandı.

Tartışma: T_{FC} hücrelerinin sitotoksik etkisi göz önüne alındığında KLL hastalarında artan tümör yükü ile birlikte T_{FC} hücre oranlarının da arttığı gözlenmektedir. $ICOS^+$ T_{FC} hücrelerinde gözlenen yüksek perforin ve granzim içeriklerinin bu hücrelerin daha çok sitotoksik etkide olduğunu düşündürmektedir. $CD40L^+$ T_{FC} hücrelerinin sitotoksik etkiden ziyade B hücrelerini uyarıcı etkisi göz önüne alındığında, bu hücre oranlarındaki artış, tümör mikroçevresinin T_{FC} hücrelerini $CD40L^+$ hücrelere doğru farklılaştırabileceğini düşündürmektedir. $CD40L^+$ T_{FC} hücrelerinde yüksek IL-21 ekspresyonunun B hücrelerini daha fazla uyarabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu proje İ.Ü. BAP birimi (proje no:38452) ve TÜBİTAK (proje no: 122S204) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Foliküler Sitotoksik CD8+ T Hücreleri (TFC)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-24 Referans Numarası: 575

RELAPS/REFRAKTER MİKOZİS FUNGOİDES VE SEZARY SENDROMU VAKALARINDA BRENTİKSUMAB VEDOTİNİN ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Güldane Cengiz Seval[1], Hatice Şanlı[2], Sinem Civriz Bozdağ[1], Bengü Nisa Akay[2], İncilay Yıldızhan[2], Muhit Özcan[1], Selami Koçak Toprak[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Bilim Dalı*

Giriş: Relaps/refrakter (RR) Mikozis fungoides (MF) ve Sezary sendromu (SS) için tedavi seçenekleri kısıtlı olup yanıt oranları da düşük seyretmektedir. Brentuksimab vedotin (BV), anti-CD30 monoklonal antikoru ve yapay antimikrotubulin olan monometil auristatin E'nin peptid bağı ile bağlanmasıyla oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır ve refrakter CD30(+) kutanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde onay almıştır. MF/SS'te de etkinliğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde BV tedavisi kullanan R/R MF/SS hastalarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Metod: Kliniğimizde Ocak 2019 ve Haziran 2022 tarihleri arasında endikasyon dışı onay ile BV kullanılan R/R MF/SS tanılı hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların medyan takip süresi 11,9 ay (aralık: 1,5-38 ay) olarak bulundu.

Sonuçlar: Çalışmaya 27 hasta dahil edildi; hastaların %77,7'si (n=21) erkek ve medyan yaş 58,2 yıl (aralık: 40-84 yıl) olarak görüldü. Yirmi hastada BV ile medyan 5 kürde yanıt alındı; hastaların yanıt oranları 12 hastada tam yanıt (TY) ve 10 hastada kısmi yanıttı (KY). BV ile 3 hastada tedavi altında progresyon gelişmesi ve 2 hastanın da refrakter olması üzerine tedavilerine devam edilemedi. Hastaların BV bütün yanıtları (ORR) tutulan organlara göre değerlendirildiğinde; ciltte %74 (n=20, 9 hastada TY) ve lenf nodunda %70 (n=19, 12 hastada TY) olarak görüldü. Ciltte >%10 CD30 pozitifliği tüm hastalarda mevcuttu ancak pozitiflik oranı ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki bulunamadı. Yanıt veren hastalarda tedavi başlanması ile yanıt arasındaki süre medyan 2,1 ay ve yanıt süresi de medyan 6,3 ay olarak hesaplandı. BV tedavisi sırasında karşılaşılan grade 2 yan etkiler ise halsizlik, periferik nöropati ve konstipasyondu.

Tartışma: Literatürdeki en geniş tek merkez, gerçek hayat verisi olan bu retrospektif çalışmada BV ile R/R MF/SS hastalarında >%50 üzerinde yanıt alındığı gözlenmiştir. Ancak daha geniş hasta içeren randomize, kontrollü çalışmalar ile BV hem monoterapi hem de kombinasyon tedavilerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mikozis Fungoides, Sezary Sendromu, Brentiksumab Vedotin

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-25 Referans Numarası: 409

GENETİK HLH HASTALIĞI NEDENİYLE KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA FARKLI GENETİK MUTASYONLARIN TRANSPLANTASYON SÜRECİNE ETKİSİ

Gülyüz Öztürk[1], Akif Yeşilipek [2], Arzu Akçay[1], Vedat Uygun[3], Gülcihan Özek[4], Gülsün Karasu[2], Ebru Yılmaz[5], Fatma Demir Yenigürbüz[1], Seda Öztürkmen[3], Serap Aksoylar[4], İkbal Ok Bozkaya[6], Koray Yalçın[2], Gizem Zengin Ersoy[7], Ekrem Ünal [5], Burcu Akıncı[1], Hayriye Daloğlu[3], Barbaros Şahin Karagün[8], Savaş Kansoy[4], Namık Özbek [6], Elif İnce [9], Ahmet Demir[10], Müge Gündoğdu[11], Barış Malbora[12], Musa Karakükçü[5], Murat Elli [13], Arzu Akyay[14], Adalet Meral [15], Sinan Akbayram [16], Nazan Sarper[17], Buket Erer Del Castello[18], Volkan Hazar[19], Bülent Antmen[8]

[1]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[2]Medical Park Göztepe Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[3]Medical Park Antalya Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Antalya
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İzmir
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kayseri
[6]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Ankara
[7]Altınbaş Üniversitesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[8]Acıbadem Adana Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Adana
[9]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[10]Memorial Ankara Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Ankara
[11]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[12]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, İstanbul
[13]Medipol Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[14]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Malatya
[15]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Bursa
[16]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep
[17]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli
[18]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[19]Medstar Antalya Hospital, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü, Antalya

Giriş: Genetik HLH hastalığı, ailesel HLH genlerindeki (perforin [PRF1], Unch [UNC13D], syntaxin [STXBP2, STX11]), pigment/granül genlerindeki (RAB27A, LYST, AP3B1) mutasyonlarla veya HLH'ye yatkınlığa neden olan diğer birçok genetik bozuklukta ortaya çıkabilen heterojen bir grup hastalıktır. Farklı mutasyonlar varlığında hastalığın başlangıç zamanının, klinik seyrinin ve şiddetinin farklı olabileceği bilinmektedir. Genetik HLH için küratif tek tedavi şekli allojeneik HKHN'dir.

Amaç: Bu çalışmada HLH nedeniyle allojeneik HKHN yapılan farklı genetik mutasyonlara sahip çocuklarda, bu genetik farklılıkların transplantasyon sürecine ve sonuçlarına etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Mart 2008 – Ekim 2020 tarihleri arasında, 18 pediatrik transplantasyon merkezinde HLH nedeniyle allojeneik HKHN yapılan 191 hasta geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 153'ünde genetik HLH'ye neden olan patojenik variant saptandı. Kırkaltı hastada PRF1 geninde, 38 hastada UNC13D geninde, 25 hastada STX11/STXBP2 geninde biallelik mutasyon saptanırken, 44 hastada RAB27A (Griselli sendromu tip 2) veya LYST (Chediak Higashi sendromu) genlerinde mutasyon bulundu. Ancak hastaların 17'sinde patojenik variant saptanamadı (ailesel HLH kanıtlanamayan grup) ve 21 hastada da genetik analiz yapılamadı. Genetik tetkik yapılamayan 21 hasta, gruplar arası karşılaştırmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hastaların 99'u erkek, 92'si kız olup; median yaş 18,1 ay (min: 1; max: 204 ay) idi. PRF1 ve UNC13D grubuna HLH tanı yaşı ve HKHN yaşı diğer gruplardan belirgin olarak küçüktü (p<0,05). Tanıdan HKHN'ne kadar geçen süre PRF1 grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak kısa idi (median 5,1 ay). Farklı genetik mutasyona sahip gruplar, HKHN öncesi kullanılan tedavi ve remisyon durumu, donör tipi, hazırlama rejimi (MAC/RIC), GvHH profilaksisi, profilaktik defibrotid kullanımı, kök hücre kaynağı ve infüze edilen CD34+ hücre sayısı açısından benzerdi (p>0.05).

Hastaların %94'ünde nötrofil (median 15 gün), %88'inde trombosit engrafmanı (median 20 gün) sağlandı. Hastaların %55'inde profilaktik defibrotid kullanıldı ve 41 (%21.5) hastada VOD gelişti. Engrafman oranı, profilaktik defibrotid kullanımı ve VOD açısından farklı genetik mutasyona sahip gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p:0,11 ve p:0,91).

Hastaların 68'inde (%36) akut GvHH (gradeI-II: %15, grade III-IV: %21) gelişti. Grade III-IV GvHH oranı, PRF1 ve GS2/CHS grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti. Ancak bu fark anlamlı değildi. Yüz günden uzun yaşayan 127 hastanın 32'sinde (%20) kronik GvHH gelişti. Gruplar arasında kronik GvHH açısından fark görülmedi. Çok değişkenli analizde de farklı mutasyonların engrafman, VOD, akut ve kronik GvHH gelişimi açısından risk oluşturmadığı görüldü.

Transplantasyon sonrası +30. günde 124 hastada (%65) tam donör kimerizmi, 44 hastada (%23) mikst donör kimerizmi elde edildi (non-kimerik:11, erken ölüm:12). Gruplar arasında tam+mikst donör kimerizmi ve graft yetmezliği açısından fark saptanmadı.

Median 27 ay (1 gün-129 ay) takip süresi ile 138 (%73) hasta hayattadır. Genel sağ kalım (OS) 100 günde %81, bir yılda %77 ve beş yılda %70.6 (%95 CI, 90-107) iken; olaysız sağ kalım (EFS) 100 günde %81, bir yılda %75 ve beş yılda %70 (%95 CI, 87-104) bulundu. Gruplar arasında OS ve EFS açısından fark saptanmadı. Cox regresyon analizinde de farklı genetik mutastonların OS ve EFS'yi etkilemediği görüldü.

Toplamda 191 hastanın 51'i (%26.7) kaybedildi. TRM, +100. günde %17.3 (33/191 hasta) ve takip süresi sonunda %22.5 (43/191 hasta) olarak bulundu. Gruplar arasında TRM açısından anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca çok değişkenli analizde de farklı mutasyonların TRM açısından risk oluşturmadığı görüldü.

Sonuç: Genetik HLH'de farklı mutasyonlar varlığında, hastalığın başlama zamanı, klinik şiddeti ve seyri farklı olabilmektedir. Ancak farklı mutasyonların varlığı, hiperinflamatuar süreçlerin yaşandığı HKHN sürecini ve sonuçlarını ciddi bir şekilde etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Genetik hemofagositik lenfohistiyositoz, transplantasyon

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-26 Referans Numarası: 546

IGG4-İLİŞKİLİ LENFADENOPATİ: 14 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ

Ceren Utku[1], Derya Demir[1], Fatma Keklik Karadağ[2], Güray Saydam[2], Mine Hekimgil[1], Nazan Özsan[1]

[1]Ege Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Amaç: IgG4-ilişkili hastalık her anatomik bölgede karşımıza çıkabilen tümefaktif lezyonlar, fibrozis, yüksek serum IgG4 seviyeleri ve/veya poliklonal IgG4 pozitif plazma hücrelerinin doku infiltrasyonu ile karakterize kronik immun aracılı bir antitedir. Bu hastalıkta lenfadenopati yaygın olmakla birlikte, hastalık geniş morfolojik spektrum gösterir. Histopatolojik bulgular bu hastalığın tanısı için oldukça önemlidir. Bu çalışmada; lenf nodülünde IgG4-ilişkili lenfadenopati tanısı almış olguların klinikopatolojik ve prognostik bulgularının literatür eşliğinde tartışılması ve histopatolojik kriterlerin incelemesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem: 2016-2022 yıllarında bölümümüzde IgG4-ilişkili lenfadenopati tanısı alan 14 hasta klinik bulgular (yaş, cinsiyet, serum IgG4 düzeyi, anatomik lokalizasyon, eşlik eden sistemik hastalık), histopatolojik özellikler (fibrozis, granülom, obliteratif flebit, eozinofil varlığı) yanı sıra morfolojik olarak; foliküler hiperplazi (FH), Castleman hastalığı (CH), interfoliküler genişleme ve immunoblastozis (İFGİ), germinal merkezlerin progresif transformasyonu (GMPT), inflamatuar psödotümör (İPT) benzeri olmak üzere beş alt gruba ayrılarak incelendi. Ayrıca immunhistokimyasal olarak IgG4 pozitif plazma hücre sayısı, IgG4 pozitif plazma hücrelerinin interfoliküler/intrafoliküler yerleşimi, IgG4:IgG hücre oranı, kappa ve lambda ifadesi yanı sıra prognostik özellikleri ile birlikte yeniden değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 10'u (%71) erkek olup yaş ortalaması 50,6 (aralık:14-75) idi. Olguların üçü aksiller, üçü inguinal, ikisi servikal, biri çölyak, biri jugulodigastrik, biri supraklaviküler yerleşimli olup üçünün lokalizasyonu belirtilmemişti. Histopatolojik olarak olguların 10'unda eozinofil lökosit infiltrasyonu eşlik etmekteydi, dördünde fibrozis, dördünde obliteratif flebit, birinde granülom varlığı izlendi. IgG4 pozitif plazma hücreleri, hastaların %50'sinde interfoliküler ve intrafoliküler yerleşimli iken %35'inde interfoliküler, %15'inde ise intrafoliküler yerleşimde izlendi. Morfolojik olarak hastaların dördünde CH, dördünde İFGİ, üçünde FH, ikisinde GMPT, birinde İPT benzeri morfoloji izlendi. En büyük büyütme alanında IgG4 pozitif plazma hücre sayısı ortalama 165 olup IgG4:IgG hücre oranı 60,28 olarak saptandı. Laboratuvar sonuçlarına ulaşılabilen olguların %75'inde serum IgG4 düzeyi yüksekti. Serumda eozinofil artışı iki hastada gözlendi. En sık eşlik eden sistemik hastalık bağ doku hastalığı (BDH) olup

diğerleri sırasıyla hipertansiyon (HT), diyabet (DM), kronik hepatit B (KHB), miksoid liposarkom (MLS), femoral tromboemboli (FTE), Hodgkin lenfoma (HL), multiple skleroz (MS) ve Castleman hastalığıydı. Takip verisine ulaşılan 12 hastanın takip süresi ortalama 10,5 ± 2 ay olup olguların tamamının sağ olduğu gözlendi.

Sonuç: Nodal tutulum, hastalığın erken belirtisi olarak diğer bölge tulumlarından önce karşımıza çıkabildiği için histopatolojik tanı kriterlerin belirlenmesi ve ayırıcı tanısı önemlidir. Nadir görülen bu antitede patogenez, klinik gidiş ve tedavi süreçlerinin daha iyi anlaşılması için uzun dönem takip bulgularına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: IgG4, lenf nodülü, plazma hücreleri

Kaynaklar

1- Strock C, Dresser K, Zukerberg L, et al. IgG4-related Lymphadenopathy: A Comparative Study of 41 Cases Reveals Distinctive Histopathologic Features. Am J Surg Pathol 45(2):178-192, 2021

2- Sato Y, Yoshino T. IgG4-Related Lymphadenopathy. Int J Rheumatol 2012:572539, 2012

3- Takanashi S, Kikuchi J, Sasaki T, et al. Lymphadenopathy in IgG4-related disease: a phenotype of severe activity and poor prognosis, with eotaxin-3 as a new biomarker. Rheumatology 60(2):967-975, 2021

4- Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod Pathol 22(4):589-99, 2009

5- Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. Haematologica 104(3):444-455, 2019

6- Gaspar, B.L. IgG4-related lymphadenopathy – a difficult diagnosis. Surg Exp Pathol 3;30, 2020

Tablo 1. 14 Olgunun klinikopatolojik değerlendirilmesi ve prognostik özellikleri

NO	TANI YAŞI	CİNSİYET	LOKALİZASYON	IGG(+) PLAZMA HÜCRESİ	IGG4(+) PLAZMA HÜCRESİ	IGG4:IGG (%)	İNTRAFOLİKÜLER IGG4 (+) PLAZMA HÜCRESİ	İNTERFOLİKÜLER IGG4 (+) PLAZMA HÜCRESİ	MORFOLOJİK PATERN	FİBROZİS	OBLİTERATİF FLEBİT	EOZİNOFİL VARLIĞI	GRANÜLOM	TAKİP SÜRESİ (AY)	SAĞKALIM	EŞLİK EDEN HASTALIK
1	46	KADIN	AKSİLLER	85	60	70	+	+	CH-benzeri	-	-	+	-	5	SAĞ	CH, BDH
2	70	ERKEK	İNGUİNAL	125	100	80	+	+	CH-benzeri	-	+	+	-	21	SAĞ	VERİ YOK
3	52	ERKEK	ÇÖLYAK	400	350	87	NADİR +	+	GMPT-benzeri	+	+	+	-	19	SAĞ	BDH, KHB
4	15	KADIN	AKSİLLER	166	100	60	+	+	İFGİ	-	-	+	-	28	SAĞ	MLS
5	49	ERKEK	AKSİLLER	700	650	97	+	+	CH-benzeri	-	-	+	-	?	?	?
6	34	ERKEK	İNGUİNAL	200	120	60	+	+	İPT-benzeri	+	+	+	-	?	?	?
7	54	KADIN	JUGULODİGASTRİK	125	100	80	+	+	FH-benzeri	-	-	-	-	19	SAĞ	BDH, HT, DM
8	66	ERKEK	SUPRAKLAVİKULER	500	200	40	-	+	İFGİ	+	+	+	+	15	SAĞ	DM, HT
9	74	ERKEK	?	250	100	40	NADİR +	+	İFGİ	-	-	+	-	1	SAĞ	PHT, FTE
10	75	ERKEK	İNGUİNAL	250	100	40	NADİR +	+	FH-benzeri	-	-	-	-	14	SAĞ	LFKHL
11	38	KADIN	SERVİKAL	320	160	50	-	+	FH-benzeri	-	-	NADİR +	-	1	SAĞ	BDH
12	14	ERKEK	?	300	90	30	-	NADİR +	GMPT-benzeri	-	-	NADİR +	-	2	SAĞ	MS
13	54	ERKEK	?	150	90	60	NADİR +	+	İFGİ	-	-	+	-	2	SAĞ	YOK
14	68	ERKEK	SERVİKAL	200	100	50	+	NADİR +	CH-benzeri	+	-	+	-	1	SAĞ	YOK

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-27 Referans Numarası: 32

ÇOCUK ACİL SERVİSİ, ÇOCUK SERVİSİ VE CERRAHİ SERVİSLERDEKİ PEDİATRİK TRANSFÜZYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tunç Aydın[1], Özlem Tüfekçi[1], Şebnem Yılmaz[1], Hale Ören[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kan ürünü transfüzyonu klinik pratikte sıkça kullanılan ve yeri geldiğinde hayat kurtarıcı olan önemli destek tedavilerden biridir. Transfüzyon her yaş grubunda bu kadar sık kullanılmasına rağmen kullanım endikasyonları ve transfüzyon eşik değerleri ile ilgili evrensel bir görüş birliğine varılamamıştır. Çoğu klinisyen, transfüzyon için laboratuvar verilerini klinik bulgular ile birlikte değerlendirerek transfüzyon kararı vermektedir; ancak transfüzyon için konulan endikasyonlar ve uygulamalar bahsedilen hasta ilgili faktörlerin yanısıra hekimler, uzmanlık branşları ve merkezler arasında da önemli ölçüde farklılık göstermektedir.

Amaç: Bu çalışmada; hematoloji-onkoloji ve yoğun bakım dışı çocuk hastalarda transfüzyon uygulamalarının, altta yatan hastalıklar ve branşlara göre dağılımının incelemesi, transfüzyon öncesi eşik değerlerin, konulan endikasyonlar ve gelişen komplikasyonların araştırılması ve mevcut durumun gözler önüne serilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk acil servisi, çocuk servisi ve cerrahi servislerinde tedavi görmüş olan, hematoloji-onkoloji hastaları dışında, yoğun bakım yatışı olmayan 0-18 yaş arası eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma ile transfüze olan 454 hasta dahil edilmiştir. Uygulanan eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları kan bankası kayıtları ve hastane bilgi sistemi aracılığıyla retrospektif olarak taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 454 hastada en az bir kan bileşeni ile toplam 922 transfüzyon uygulandığı saptanmıştır. Uygulanan transfüzyonların %61,7'si (569/922) eritrosit süspansiyonu ile, %33,1'i (305/922) taze donmuş plazma ile, %5,2'si (48/922) trombosit süspansiyonu ile yapılmıştır. Kan ürünü transfüzyonu alan hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında %23,3 konjenital kardiyak anomali nedeniyle, %20,5 ortopedik hastalıklar nedeniyle operasyon sonucu, %16,7 çoklu travma, %4,6 akut batın cerrahisi olmak üzere toplamda %65 hastanın cerrahi nedenlerle kan ürünü aldığı kaydedilmiştir. Dahili servislerde (çocuk sağlığı ve hastalıkları ve çocuk acil) transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri 7,2 ± 1,2 (2,2-12,8) g/dL, transfüzyon öncesi ortanca Hb değeri 7,3 (6,6-7,8) g/dL; cerrahi servislerde (kalp damar cerrahisi, çocuk cerrahisi, ortopedi) transfüzyon öncesi ortalama Hb değeri 8,3 ± 1,8 (3,5-16) g/dL, transfüzyon öncesi ortanca Hb değeri 7,9 (7,3-8,9) g/dL saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Dahili ve cerrahi servisleri transfüzyon öncesi trombosit değerlerine bakıldığında: dahili servislerin transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri 40,3 ± 47 (7-252) $x10^3/mm^3$, transfüzyon öncesi ortanca trombosit değeri 23 (15-46) $x10^3/mm^3$, cerrahi servislerin transfüzyon öncesi ortalama trombosit değeri 81,3 ± 66,5 (17-187) $x10^3/mm^3$, transfüzyon öncesi ortanca trombosit değeri 49,5 (38-151,7) $x10^3/mm^3$ saptanmış olup aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,044). Tüm transfüzyonlarda transfüzyon reaksiyonu oranının %0,6 olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda; transfüzyon uygulamalarının pediatrik hastalarda yaş grubu, altta yatan hastalık ve branşlara göre önemli oranda değişiklik gösterdiği; cerrahi branşların dahili branşlara göre transfüzyon eşik değerlerini daha yüksek ve endikasyonları daha geniş tuttuğu gözlenmiş, transfüzyon kararının hastayı takip eden hekimlerin klinik öngörü ve alışkanlıklarından etkilendiği sonucuna varılmıştır. Hasta kan yönetimi kavramının benimsenmesi ve ilkelerinin uygulanması kan ürünlerinin yerinde, zamanında ve doğru şekilde kullanımını sağlayacak ve transfüzyon uygulamalarının standardize edilmesine katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik transfüzyon, eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma transfüzyonu

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-28 Referans Numarası: 62

COVİD19 PANDEMİSİ: HEMATOPOETİK HÜCRE ALICILARI, OLMAYANLARA GÖRE DAHA ÇOK MU ETKİLENDİ?

Deniz Gören[1,3], Vural Kıraç[2], Nurcan Özçelik[3], Rashid Mumuziev[3], Emine Tülay Özçelik[1,3], Esin Çevik[4], Aylin Ordu[5], Canan Akman[6], Mutlu Arat[3]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

[4]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

[5]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

[6]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Malign hematolojik hastalıklarda, edinilmiş immün yetmezlik ve immünosupresif tedaviler nedeniyle ciddi ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonların gelişme riskinin yüksek olduğu kabul edilir. Literatürde hematolojik hastalık tipi ile COVID-19 insidansı arasında net bir ilişki henüz

tanımlanmamıştır, ancak mevcut veriler lenfoproliferatif bozuklukların, özellikle Hodgkin dışı lenfomalar (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL) ve multipl miyelomun (MM) daha yüksek SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir. Benzer şekilde, hematopoetik kök hücre nakil alıcılarının da mortalitesi yüksek riskli grubu temsil ettiği açıktır. Bu özel hasta grubu ile yapılan güncel bir metaanalizde mortalite oranlarının otolog ve allojeneik nakil arası anlamlı fark göstermeksizin %20'lerde olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada kliniğimize ait SARS-CoV-2 enfeksiyonu verilerimizi paylaşmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2020 – Temmuz 2022 tarihleri arasında Florence Nightingale Hastanesi Hematoloji kliniği ve Hematopoetik Kök Hücre Nakil Ünitesinde takipli olup SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren toplam 170 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, hematolojik tanıları, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı sırasındaki şikayet, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntüleme bilgileri ve sağkalım verileri kayıt edildi. Nakil alıcısı olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı analizleri yapılmış olup, normal dağılan ve dağılmayan verilerin analizinde sırasıyla ki kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım verileri Kaplan Meier kullanılarak değerlendirildi. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşları 51 (idi. Hastaların %58,2'si erkekti. Hastaların başvuru şikayetleri en sıklıkla ateş ve öksürük olarak kaydedildi. Tablo 1'de nakil yapılan ve yapılmayan hastaların ayrı ayrı demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik parametreleri gösterilmiştir. Nakil alıcılarında SARS-CoV-2 enfeksiyonu en sık akut lösemiler ve MM tanılı hastalarda, nakil dışı tedavilerle izlenen hastalarda ise lenfoma ve MM tanılı hastalarda görüldü. Laboratuvar parametreleri açısından nakil alıcılarında daha düşük izlenen trombosit sayımı haricinde, iki hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Tüm hastalar arasında, başvuruda Covid PCR ile birlikte toraks BT'si de çekilen toplam 98 hastanın, %58,1 inin PCR + ve BT'de tipik Covid bulgularının pozitif olduğu (PCR+BT+), %28,5'i PCR+ iken BT bulgularının olmadığı (PCR+BT-) ve %13,4'ü ise PCR negatif olmasına karşın klinik ile birlikte tipik BT bulgularının mevcut olduğu (PCR-BT+) izlendi. Nakil alıcılarında ve diğer hematolojik hasta grubunda hastaneye yatış oranları sırasıyla %39 ve %38,8 idi. Nakil alıcılarında; nakil ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arası süre ortalama 34,1 ay idi. Sağkalım verilerine bakıldığında tüm hastaların %80'inin hayatta olduğu ve sağkalım açısından iki hasta grubu arasında bir farklılık olmadığı görüldü (Şekil 1). Bununla birlikte hasta yaşının 60 üzeri oluşu ve PCR testi pozitif olsun veya olmasın, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tipik BT bulgularının varlığının sağkalımı anlamlı derecede olumsuz etkileyen parametreler olduğu gösterilmiştir (Şekil 2 ve Şekil 3). Tanıya göre mortalitenin yüksek olduğu hasta grupları ise akut ve kronik lösemi hastaları olarak izlendi (Şekil 4). Nakil tipinin sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi görülmedi (P=0.07, Şekil 5).

Sonuç: Çalışmamızda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun görülme sıklığı, literatür ile benzer hematolojik tanılarda izlenmiş olup, sağkalım oranları da son yayınlar ile örtüşmektedir. Lösemi hastalarında daha yüksek mortalite oranları ile birlilktedir. Sağkalımı etkileyen ileri yaş yanısıra, tanıda CT bulgularının varlığı, bu hasta grubunda radyolojik görüntülemenin öneminin hatırlanması açısından kıymetli bir bilgidir.

Anahtar kelimeler: Covid 19 enfeksiyonu, hematolojik malignite, kök hücre nakli

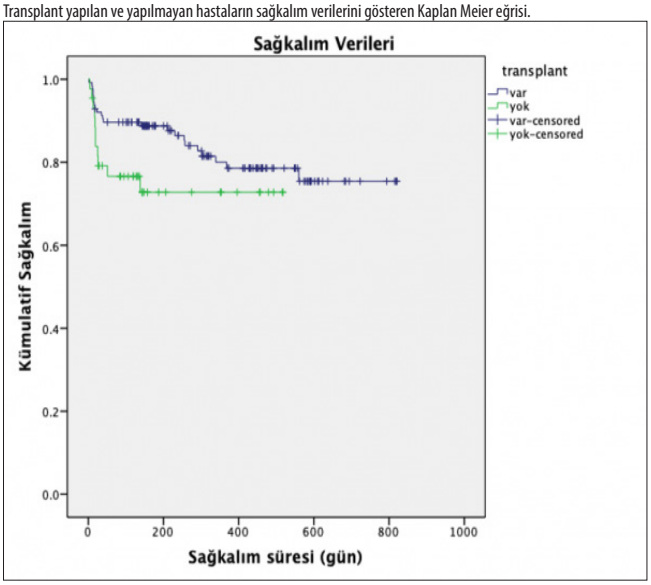
Kaynaklar

1. Annals of Hematology (2021) 100:309–320

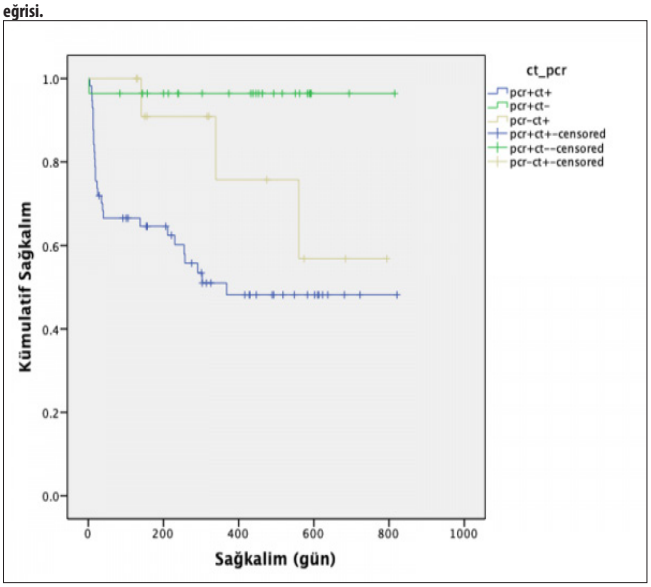
2. Leukemia (2021) 35:2885–2894

3. Transpl Infect Dis. 2022;24:e13792.

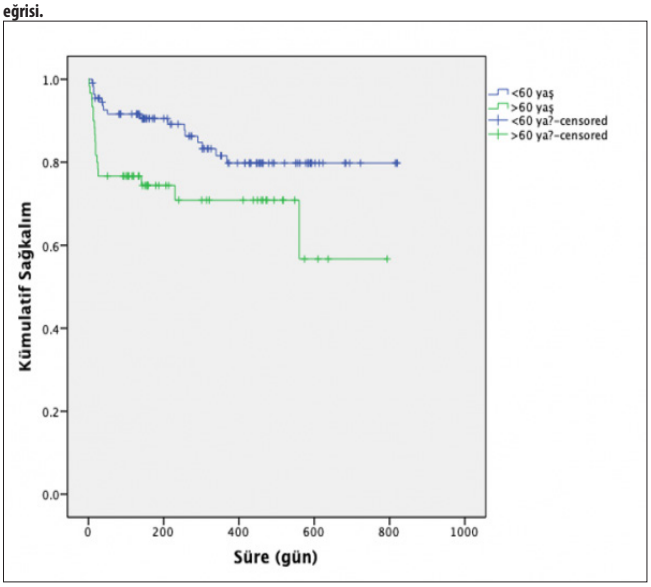
Transplant yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



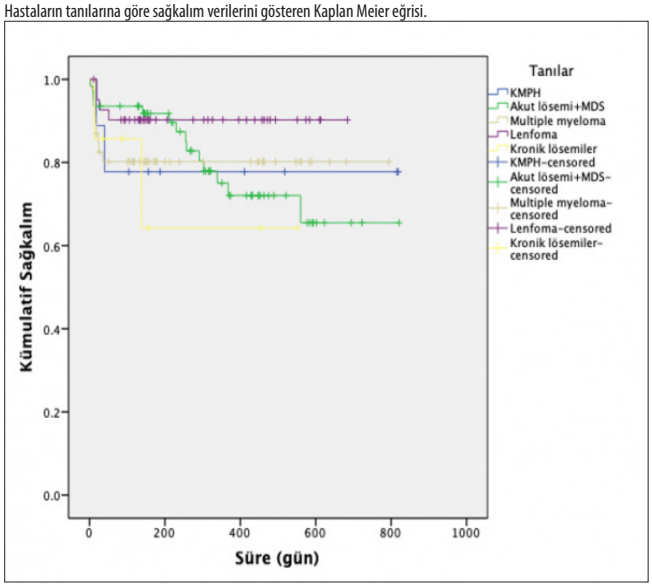
PCR ve tomografi bulgularına göre gruplanan hastaların sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



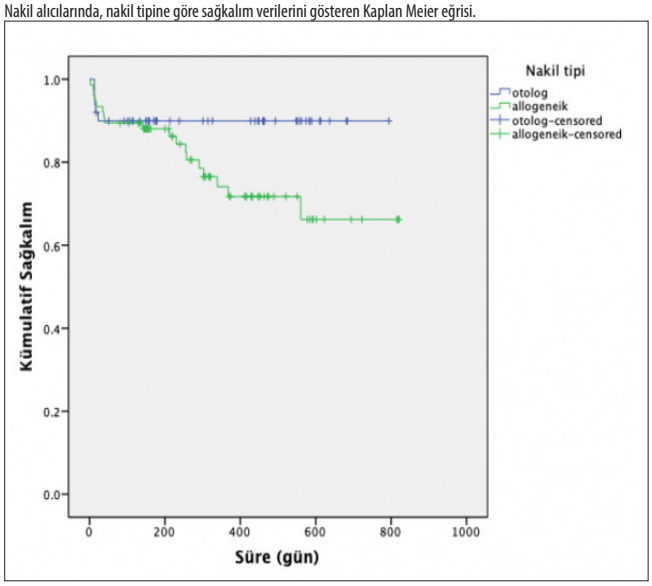
Altmış yaş sınır alınarak buna göre gruplanan hastaların sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



Hastaların tanılarına göre sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



Nakil alıcılarında, nakil tipine göre sağkalım verilerini gösteren Kaplan Meier eğrisi.



Tablo 1. Transplant yapılan ve yapılmayan hastaların ayrı demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik parametreleri.

	Transplant var (n=126)	*Transplant yok (n=44)*	*p değeri*
Yaş	49.8 (20-69)	55 (19-89)	0.08
Erkek/Kadın (%)	61.9 / 38.1	47.7 / 52.3	
Tanı (n) (%)			
Multiple myelomA	40 (31.7)	6 (13.6)	
Akut lenfoid lösemi	29 (23)	3 (6,9)	
Akut myeloid lösemi	23 (18,3	2 (4,5)	
Non Hodgkin lenfoma	13 (10,3)	15 (34,1)	
Myelofibrozis	6 (4,8)	-	
Hodgkin lenfoma	6 (4,8)	8 (18,2)	
Myelodisplastik sendrom	5 (4)	-	
Kronik lenfositler lösemi	-	4 (9.1)	
Diğer	4 (3,1) (AA, KML, KMML, TPLL)	6 (13,6) (HCL, KML, KMML, LHH, TPLL)	
Laboratuvar			
Ferritin	2533 (8-25302)	2622,7 (28-33511)	0,94
D-Dimer	2533 (8-25302) 1050 (121-4720)	1016 (137-3200)	0.89
Hb (gr/dL)	11,8 (6,3-16,7)	11,6 (5,8-15,8)	0.76
ALS	2435 (40-9970)	3130,5 (20-9360)	0,18
Trombosit	156 (6-472)	205 (30-466)	0.02
C reaktif protein	64,8 (1-465)	59,5 (1-389)	0,8
Laktat dehidrogenaz (IU/dL)	315 (89-2475)	368 (147-2838)	0,51
IgG düzeyi (gr/dL)	996,4 (139-4840)	597 (117-971)	0,11
PCR - Radyolojik bulgular			
PCR + CT +	41 (32,5)	16 (36,4)	
PCR + CT -	24 (19)	4 (9,1)	
PCR – CT +	12 (9,5)	1 (2,3)	

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-29 Referans Numarası: 364

PEDİATRİK NON-MALİGN HASTALIKLARDA HAPLOİDENTİK NAKİL VE POST-CY UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Koray Yalçın[1], Seda Öztürkmen[2], Suna Çelen[1], Vedat Uygun[2], Suleimen Zhumatayev[1,3], Betül Bozkurt[1], Botakuz Byeisyen[1], Volkan Hazar[1], Gülsün Karasu[1,2], Akif Yeşilipek[1,2]

[1]Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul
[2]Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya
[3]Nazarbayev Üniversitesi, Kazakistan

Giriş: Son yıllarda non-malign hastalıklarda haploidentik nakil sonuçları uyumlu donörden yapılan nakillerle karşılaştırılabilir hale gelmiştir. Ancak, haploidentik nakil başarısını düşüren önemli faktörlerden birisi, haploidentik nakilin genellikle hastalığın seyrine ya da uygulanan geçmiş tedavilere bağlı olarak performans durumu bozulan hastalarda geç bir kurtarıcı işlem olarak tercih edilmesidir.

Bu çalışmamızda, post-transplant siklofosfamid (PTCY) ile haploidentik nakil yapılan pediatrik non-malign olgularda, sonuçlara etki eden faktörleri analiz etmeyi amaçladık.

Metod: Çalışmamıza merkezimizde Temmuz2018–Eylül2022 tarihleri arasında non-malign hastalıklar nedeniyle PTCY-haploidentik nakil uygulanmış ve 3 aylık takibi tamamlanmış 33 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların haploidentik nakil öncesi performans durumunu belirlemek için daha önce nakil uygulanmış olması(1puan), nakil öncesi organ hasarı(1puan) ve aktif enfeksiyon(1puan) parametrelerine göre skorlama yapılmıştır.

Sonuçlar: Hasta ve nakil özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur.

Hastalarda haploidentik nakil öncesi organ hasarı veya aktif enfeksiyon varlığının nakil sonrası sağkalımı düşürdüğü gözlenmiştir(sırasıyla p< 0,01 ve p< 0,01).Nakil öncesi yapılan skorlamanın da sağkalımla ilişkili olduğu gözlenmiş olup(p< 0,01), skorlamada 0 puan alan hastaların(n=9) tümünün hayatta olduğu, 1 puan alan 14 hastadan 3'nün ex olduğu ancak 2 veya 3 puan alan tüm hastaların(n=10) ex olduğu tespit edilmiştir.Ayrıca nakil öncesi skorlamada yüksek puan alan hastalarda evre 3-4 aGvHD sıklığının anlamlı olarak yükseldiği izlenmiştir(0-1 & 2-3, p=0,03).

Çalışmamızda saptanan 4 graft yetmezliğinin 3'ü kemik iliği kaynaklı nakillerde(n=17) ortaya çıkmışken kemik iliği-periferik kök hücre kombinasyonunda(n=12) graft yetmezliği gözlenmemiş ancak evre 3-4 aGvHD sıklığının diğer kök hücre kullanımlarına göre anlamlı olarak arttığı izlenmiştir(p< 0,01).

Donör olarak kardeş tercih edilen nakillerde aGvHD sıklığının anne ya da baba tercih edilen nakillere göre anlamlı olarak azaldığı gözlenirken(p=0,04), donörün anne veya baba olmasının aGvHD gelişmesi açısından anlamlı fark taşımadığı belirlenmiştir.

Donör yaşının ortanca değerin üstünde olmasının(>32 yaş) evre 3-4 aGvHD gelişme riskini anlamlı olarak artırdığı tespit edilmiştir(p=0,02). Kadın donörden erkeğe yapılan nakillerde evre 3-4 aGvHD sıklığının anlamlı olmamakla beraber arttığı(p=0,13) ve sağkalımın anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir(p=0,05).

Çeşitli nedenlerle toksisiteyi artırmamak için PTCY dozunda azaltma yapılan 9 hastada, diğer hastalara oranla akut ya da kronik GvHD sıklığında anlamlı artış olmamakla beraber bu hastalarda sağkalımın tam doz alanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir(p=0,05).

Son durumda 33 hastadan 20'sinin(%60) hastalıksız şekilde hayatta olduğu izlenirken, toplamda 11 hastada(%33) evre 3-4 aGvHD tespit edilmiştir. Ölüm nedenleri incelendiğinde bir hastada nörolojik komplikasyon, 4 hastada evre 4 GvHD ve sepsis, 8 hastada ise sadece sepsis tespit edilmiştir. Ölümlerin 4'ü ilk 30 gün içinde, 8'i ilk 90 gün içinde ve toplamda %85'i ilk 6 ay içerisinde gerçekleşmiştir.

Tartışma: Çalışmamız pediatrik non-malign PTCY-haploidentik nakillerde, kardeş ve genç donör tercihinin aGvHD gelişme riskini azaltabileceğini göstermiştir.Ayrıca önerdiğimiz nakil öncesi performans skorlama yönteminin de nakil başarısını öngören faktörlerden biri olabileceği belirlenmiştir.

Bu sonuçlarla, pediatrik non-malign hastalıklarda PTCY-haploidentik naklin uygulanabilir bir yöntem olduğunu, donör seçimi ve hücre kaynağının belirlenmesinin yanında hastaların nakil öncesi durumlarının göz önüne alınarak, mümkün olduğunca komplikasyon gelişmeden ve erken dönemde nakile gidilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Haploidentik, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Non-Malign, Pediatrik, Post-Cy

Tablo 1.

Tüm Hastalar	***33***
Cinsiyet (K/E)	12/21
Ortanca Yaş (Ay)	44 ay (1-226 ay)
Tanı	
İmmün Yetmezlik	23
Kemik İliği Yetmezliği	9
Metabolik Hastalık	1
Nakil Sayısı	
1	27
>1	6
Organ Hasarı	
Var	16
Yok	17
Aktif Enfeksiyon	
Var	13
Yok	20
Skor	
0	9
1	14
2	9
3	1
Hazırlık Rejimi	
Bu+Flu	4
Cy+Flu	11
Treo+Flu	18
Kök Hücre	
Kemik İliği	17
Perifer	4
Kemik İliği+Perifer	12
Haploidentik Donör	
Anne	15
Baba	11
Kardeş	7
Donör Ortanca Yaş (yıl)	32
Donör-Hasta Cinsiyet	
Aynı	22
Farklı	11
PTCy Dozu (mg/kg/g)	
50	24
<50	9
HLA Uyum	
5/10	20
>5/10	6
3/6	7
Ortanca CD34+ Hücre Sayısı (106 hücre/kg)	11
Ortanca TNC (108 hücre/kg)	8,6
Evre 3-4 Akut GvHD	11
Kronik GvHD	6
CMV Reaktivasyonu	
Var	18
Yok	15
Ortanca Takip Süresi (ay)	16
Son Durum	
Sağ	20
Ex	13

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-30 Referans Numarası: 307

ÜÇÜNCÜ BASAMAK ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA PLAZMAFEREZ DENEYİMİ: SEKİZ YILIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Pınar Yazıcı[1], Gülizar Koç[1], Kübra Cebeci[1], Nihal Karadaş[2], Şebnem Göktepe[2], Deniz Yılmaz Karapınar[2], Bülent Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Terapotik plazma değişimi, molekül ağırlığı yüksek maddelerin kandan uzaklaştırılması için yapılan, uygun endikasyonlarla kullanıldığında sağ kalıma köprü olan bir tedavi modalitesidir. Teknik zorluklar ve deneyimlerin henüz artmakta olması nedeni ile pediatrik popülasyon için sağ kalıma olan etkisi güncel ve dikkat çekmeye değerdir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 1 Ocak 2013-30 aralık 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde izlenmekte iken plazmaferez yapılan çocuk hastalar dahil edildi. Veriler, hastane bilgi işletim sistemi ve plazmaferez kayıt defterlerinden retrospektif olarak elde edildi. Hastalar sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, boy, kilo), plazmaferez endikasyonları ve altta yatan hastalıklar, işlem öncesi ve sırası teknik yönetim (kateter yerleşimleri ve ilişkili komplikasyonlar, işlem sırasında kullanılan kan ürünleri,işlem süresince gerçekleşen komplikasyonlar), mortalite ve etki eden faktörler açısından SPSS Windows '21 ile analiz edildi.

Sonuç: Çalışmada,8 yıllık süre boyunca toplam 125 hastaya ve toplam 393 seans plazmaferez yapıldığı, hastaların %45,6'sının (n=57) kız olduğu, median yaşın 73 ay (min: 23 ay, maks: 147 ay) olduğu kaydedildi. İşlem yapılan hastaların %70,4'ü invaziv mekanik ventilatörde izlenmekte iken %1.6 sı BIPAP desteği almakta idi. Çalışma grubu, aferez endikasyonları açısından yedi alt gruba ayrıldı, buna göre sepsis- çoklu organ yetmezliği (%28, n=35) ve gastroenterohepatolojik nedenler (%28.8, n=36) en sık terapotik plazma değişimi endikasyonu olarak belirlendi. Hastaların %13.6'sında zehirlenme, %10.4'ünde nefrolojik nedenler, %9.6'sında hematoonkolojik nedenler, %5.6'sında nörolojik nedenler, %4'ünde romatolojik nedenler plazmaferez endikasyonu olarak belirlendi. Toplamda iki hastaya ECMO altında iken plazmaferez seansları gerçekleştirildi, hastaların tanıları ARDS ve Langerhans hücreli histiyositozisdi. Tüm grubun %94,4'ünün kateteri yoğun bakım ünitesinde çocuk yoğun bakım uzmanı tarafından takıldı ve kateter yerleşimi için en sık femoral ven (%58, n=73) ve internal juguler ven (%36, n=45) kullanıldı. Toplamda yalnızca dört hastada kateter ilişkili komplikasyon olarak tıkanma yaşandı. Plazmaferez seansı esnasında 22 hastada (%17,6) hipotansiyon, 7 hastada (%5,6) aritmi, 4 hastada (%3,2) hayatı tehdit etmeyen alerjik reaksiyon, 9 hastada (%7,2) hipotermi, üç hastada arrest geliştiği kaydedildi. Sepsis-çoklu organ yetmezliği ve nörolojik sebeplerle aferez yapılan hastaların tamamının invaziv mekanik ventilasyon desteği aldığı görüldü. Tüm çalışma grubunda eksitus olan hasta sayısı 43 (%34.4) olup, nefroloji grubunda eksitus olan hasta olmamakla beraber en yüksek mortalite hematoonkoloji (%75, n=9) ve sepsis-çoklu organ yetmezliği (%48, n=17) gruplarında kaydedildi.

Tartışma: Terapotik aferez, hem santral venöz kateter gerekliği hem de total kan hacminin erişkine kıyasla az olması nedeni ile pediyatrik grupta teknik olarak zordur ve ülkemizde tecrübe her geçen gün artmaktadır. Başarılı plazmaferez seansları ile sağ kalıma köprülenen hasta sayısının, merkezlerin tecrübeleri ve literatüre katkıları sayesinde artacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Terapotik aferez, yoğun bakım, endikasyonlar

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-31 Referans Numarası: 405

FANCONİ ANEMİ VE ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARININ TÜKÜRÜK MİR-34A VE SERUM SURVİVİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Zişan Asal Kılıç[1], Selçuk Daşdemir[1], Bora Başaran[2], Haydar Murat Yener[3], Mehmet Güven Günver[4], Çetin Timur[5], Nevin Yalman[5]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
[3]İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı,
[5]Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Anabilim Dalı

Giriş: Fanconi anemisi (FA), DNA tamir genlerindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan nadir bir kemik iliği yetmezlik sendromudur ve FA hastalarında Oral Skuamöz Hücreli Karsinom (OSHK) gelişme riski normal popülasyona göre yüksektir ve daha genç yaşlarda görülmektedir. OSHK patogenezinde özellikle PI3K sinyal yolağındaki düzensizlikler ön plana çıkmaktadır ve OSHK hastalarında bu sinyal yolağıyla ilişkili miRNA'ların ve proteinlerin anormal ekspresyonları bildirilmiştir. PI3K sinyal yolağı ile ilişkili miR-34a bir tümör süpresör miRNA'dır ve survivin (apoptoz inhibitor protein) ekspresyonunu baskılar. Birçok farklı kanserde ve OSHK'da miR-34a'nın ekspresyonun azaldığı ve survivin protein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. FA hastalarında skuamöz hücreli kanserler sıklıkla gelişmektedir. Bu nedenle bu çalışmada kanser geliştirme olasılığı taşıyan FA hastalarımızın tükürük miR-34a ve serum survivin düzeylerini inceleyerek OSHK gelişme riski açısından değerlendirmeyi amaçladık ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Metod: 25 OSHK hastası, 24 FA hastası ve 40 sağlıklı gönüllüden tükürük ve serum örnekleri alınmış ve tükürük örneklerinden total RNA izole edilerek miRCURY LNA miRNA PCR Assay (Qiagen, Hilden, Almanya) ile kantitatif Real-Time PCR gerçekleştirilmiştir. miR-34a tükürük seviyeleri normalize edilerek Livak Metodu ile hesaplanmıştır. Serum survivin düzeylerinin ölçülmesi için ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, PRC) yöntemi kullanılmıştır.

Sonuçlar: Verilerimize göre OSHK hastalarının miR-34a tükürük düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (p =0,014). FA hastalarının tükürük miR-34a seviyeleri, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (p =0,012). FA hastaları ile OSHK hastalarının miR-34a düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p >0.05). Serum survivin düzeyleri OSHK hastalarında ve FA hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (p =0,003, p =0,001).

Tartışma: Çalışmamızda hem FA hastalarının ve hem de OSHK hastalarının tükürük miR-34a düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük, survivin düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda OSHK hastalarının serum survivin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur ve bu yüksekliğin miR-34a'nın ekspresyonundaki azalma ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir. miR-34a ve survivin OSHK gelişiminde dikkate değer biyobelirteçler olabilir. FA hastalarında OSHK gelişime riski yüksek olduğu için miR-34a ile survivin düzeylerinin ve OSHK açısından fizik muayene bulgularının yakın takibi uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Fanconi Anemisi, Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma, miRNA, survivin, biyobelirteç

Kaynaklar

1. Singh, T. ve Kavin A. (2017)Fanconi anemia and oral squamous cell carcinoma: management considerations. NZ Med J,130 92-95.
2. Kutler D.I., Auerbach A.D., Satagopan J., Giampietro P.F. ve ark. (2012) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia Arch Otolaryngol Head Neck Surg.,129: 106-112
3. Yu CC, Hung SK, Lin HY, Chiou WY, Lee MS, Liao HF, Huang HB, Ho HC, Su YC. (2017) Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as an effectively radiosensitizing strategy for treating human oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. Oncotarget. Aug 2;8(40):68641-68653.
4. Shen Z., Zhan G., Ye D., Ren Y., Cheng L., Wu Z., Guo J. (2012) MicroRNA-34a affects the occurrence of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting the antiapoptotic gene survivin. Med Oncol. Dec;29(4):2473-80.
5. Kumar B, Yadav A, Lang J, Teknos TN, Kumar P. (2012) Dysregulation of microRNA34a expression in head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor growth and tumor angiogenesis. PLoS One.;7(5):e37601.
6. Li J., Liu K., Zhang T., Yang Z,. Wang R., Chen G., Kang M. A (2018) comprehensive investigation using meta-analysis and bioinformatics on miR-34a-5p expression and its potential role in head and neck squamous cell carcinoma. Am J Transl Res. Aug 15;10(8):2246-2263.

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-32 Referans Numarası: 556

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SF3B1 GEN MUTASYONEL DURUMU VE DİNAMİK PROGNOSTİK MODELLEMENİN ÖNEMİ

Sevgi Işık[1], Gülçin Günden[1], Nur Oğuz Davutoğlu[2], Olga Meltem Akay[3], Vahap Aslan[4], Filiz Yavaşoğlu[2], Eren Gündüz[2], Oğuz Çilingir[1], Sevilhan Artan[1], Beyhan Durak Aras[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Özel Ümit Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş ve amaç: Kronik lenfositik löseminin (KLL), genetik ve klinik olarak heterojenite gösterdiği bilinmektedir. Özellikle KLL'de tanımlanmış gen mutasyonlarının ve kromozomal aberasyonların genetik ve klinik heterojeniteye önemli katkıları olduğu görülmektedir. Bu genomik değişimler hastalık prognozunu ve progresyonunu etkileyebilmektedirler. Literatürde, bu değişimlerin entegrasyonuna yönelik çalışmalar yapıldığı ve KLL'de yeni prognostik alt grupların tanımlanmasında kullanılabilirliği tartışılmaktadır. Biz de konvansiyonel ve moleküler sitogenetik ile anomali saptanan ve saptanmayan KLL hastalarında, *SF3B1* gen mutasyonel durumunu ve birlikteliklerinin prognoza olan etkilerini incelemeyi hedefledik.

Materyal-metod: ESOGÜ Tıbbi Genetik AD'na KLL ön tanısıyla gelen 98 hastanın konvansiyonel sitogenetik ile eş zamanlı olarak yapılan FISH çalışmasında 13q delesyonu, trizomi 12, *TP53* ve *ATM* gen delesyonlarını hedefleyen problar (XL ATM/TP53, XL DLEU/LAMP ve XCE 12)) kullanıldı. Ayrıca *SF3B1* genindeki hotspot mutasyonlar (p.G742D ve p.K700E) Sanger sekanslama yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Verilerine ulaşılan, 51'i kadın ve 47'si erkek olan KLL hastalarının 96/98'sının yaş ortalamasının 66,64 idi. Konvansiyonel ve moleküler sitogenetik analiz sonucuna ulaşılan 91 hastanın; %55'i izole delesyon 13q (del13q), %29'u normal, %4'ü trizomi 12 (tri12), %4' tri12+del13q, %2'si delesyon *ATM* (*delATM*) ve %6'sı ise sırasıyla *delP53*, *delATM*+del13q, *delATM*+*delP53*, tri12+*delP53* ve marker kromozoma sahip olduğu gözlenmiştir.

Sanger sekanslama çalışması sonucunda ise tüm olguların *SF3B1* genindeki hedeflenen bölgeler açısından normal olduğu saptandı.

Sonuç ve Tartışma: *SF3B1* mutasyonu KLL hastaların %5-10'unda meydana gelmektedir. Belirtilen gen mutasyonu ilaç direnci, kısa toplam sağkalım ve hızlı hastalık progresyonuyla ilişkilendirilmektedir. Bu yüzden hastalık progresyonu için prognostik bir biyomarker olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca KLL'de sitogenetik aberasyonların hastalık prognozuna önemli etkileri olduğu ve; bu aberasyonlardan kapsamlı prognostik model oluşturdukları görülmektedir. Sitogenetik aberasyonlara ek gen mutasyonlarının (*SF3B1* ve del11q, *NOTCH1* ve tri12, vb.) gelişebildiği ve bu durumun prognozu olumsuz yönde etkilediğine yönelik veriler bulunmaktadır. Ayrıca, mutasyon ve sitogenetik aberasyonların birlikte değerlendirilmesinin hastalık progresyonunundaki güçlü prediktif etkilerinden dolayı, dinamik prognostik model ve yeni prognostik alt grupların oluşmasında önemli rolleri olacağını göstermektedir. *SF3B1* gen mutasyonu sıklıkla del11q ve kötü prognostik markerlara (CD38+, ZAP70+ ve fludarabine direnci) sahip hastalarda görüldüğü belirtilmektedir. Bizim hasta grubumuz ise iyi prognostik klinik tablo ve; yüksek oranda normal/del13q vakalarından oluşmaktadır. Bu veriler daha iyi prognostik markerlara sahip olgulardaki klinik heterojenitede *SF3B1* gen mutasyonlarının etkisinin olmadığını destekler niteliktedir. Çalışmamızın sonucunda, tüm genomik verilerin KLL hastalarının prognoz ve takip süreçlerinde değerli olduğu ve dinamik prognostik model oluşturulmasının gerekliliğini savunmaktayız.

Anahtar kelimeler: KLL, SF3B1 gen mutasyonu, Sitogenetik aberasyonlar, FISH

Tablo 1: 98 KLL hastasında kromozomal aberasyonları ve klinikleri

Kromozomal anomali (n=91)	*Klinik verileri (n=98)*	*%oranları*
Normal (n= 26) Delesyon 13q (n=50) Trizomi 12 (n=4) Tri12+del13q (n=4) Delesyon ATM (n=2) Delesyon P53 (n=1) DelATM+del13q (n=1) DelATM+delP53 (n=1) Tri12+delP53 (n=1) Marker kromozom (n=1)	Evre bilgisi (n=73)	%63'ü EE ve %37'si GE
	Tedavi durum bilgisi (n=74)	%58'i TA ve %42 Tİ
	Sağkalım bilgisi (n=82)	%17 ex öyküsü

(EE: erken evre (0,I ve II), GE: geç evre (III ve IV), Tİ: tedavisiz izlem ve TA: tedavi alan)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-33 Referans Numarası: 609

KRONİK EVRE KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİSİNİN GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÜZERİNE ETKİSİ

Özge Sönmez[1], İlker İhtiyaroğlu[1], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Halil Mete Çakır[3], Zeynep Atlı[4], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Nurhan Seyahi[5], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi
[4]Sinop Üniversitesi, Muhasebe ve Vergi Bölümü
[5]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kronik miyeloid lösemi (KML) hastaların yaşam süresini uzatmıştır. TKİ'ler genellikle güvenli olmalarına karşın, tedavi sırasında çeşitli yan etkiler (YE) görülebilmektedir. Bazı YE'ler tedavi süresi uzadıkça daha belirgin hale gelebilmektedir. TKİ'lerin akut böbrek hasarı ve klinik olarak anlamlı derecede glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşüklüğe yol açabildiği sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada, kronik evre KML (KE-KML) hastalarının TKİ tedavisi altındaki GFR değişikliklerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Birinci basamakta imatinib kullanan ve en az 1 yıl takipli KE-KML hastaları geriye dönük incelendi. Hastaların demografik verileri, Sokal risk skorları, komorbiditeleri, bazal kreatinin ve GFR değerleri kaydedildi. GFR değeri *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) formülüyle hesaplandı.Merkezimiz nefroloji polikliniğinde evre 1 ya da 2 kronik böbrek hasarı (KBH) sebebiyle takipli hastalar konrol grubunu oluşturdu. Sonlanım noktası olarak KBH gelişimi (GFR'nin 60 ml/dk/1.73m^2 nın altına düşmesi veya bazal değere göre GFR'de %40'lık azalma) alındı.

Bulgular: Çalışmaya 195 KE-KML ve 138 KBH hastası dahil edildi (Tablo 1). KML olgularının 81'inde (%41) en az bir komorbidite bulunmaktaydı ve en sık görülen hipertansiyondu. Analiz sırasında 127 hasta imatinib, 33 olgu 2. kuşak TKİ (2KTKİ) [dasatinib (n=15), nilotinib (n=14) ve bosutinib (n=4)] ve 1 hasta ponatinib kullanmaktaydı. Takipte 3 hastada imatinib ile ilişkili olduğu düşünülen akut böbrek hasarı gözlendi, 21 hastada [imatinib (n=18), dasatinib (n=2) ve bosutinib (n=1) KBH gelişti. KML ve KBH hastalarının takip süresince GFR değerleri Şekil 1A&B ve imatinib ile 2KTKİ kullanan hastaların GFR değişimleri Şekil 1C&D'de görülmektedir. Doğrusal karma modelden elde edilen sonuçlara göre; Grup (KML) değişkeni, KML grubundaki bir hastanın başlangıçtaki GFR değerinin KBH grubundaki bir olguya kıyasla 1.751 ml/dk/1.73m^2 [%95GA (-2.668 – 6.173)] daha yüksek olduğunu ifade etmektedir (p=0.436). Zaman değişkeni KBH grubunda bulunan bir hasta için ortalama GFR değerinin 1 yılda 1.872 ml/dk/1.73m^2 [%95GA (-2.259 – -1.485)] azaldığını belirtirken (p<0.001), KML olgusu için bu azalmanın 1.556 ml/dk/1.73m^2 (-1.872 + 0.316 = -1.556) olduğunu görülmektedir, ancak ortalama GFR değerindeki azalmada grup etkisini görebilmek için modele dahil edilen ve Grup (KML) ile ifade edilen etkileşim terimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.221). Zaman:KML değişkeni, KML grubunda GFR değerinde zaman boyunca meydana gelen azalmanın KBH grubuna kıyasla 0.316 ml/dk/1.73m^2 daha az olduğunu göstermektedir (Tablo 2). Tek değişkenli Cox analizine göre, KML hastalarında yaş, herhangi bir komorbidite varlığı, DM, HT ve bazal GFR değeri KBH gelişimi açısından istatistiki olarak anlamlı bulunmuşken, çok

değişkenli analizde, bazal GFR değeri istatistiki açıdan anlamlı (p<0.001) bulunmuştur (Tablo 3). Doğrusal karma model analizine göre, imatinib tedavisinden 2KTKİ'ye geçen hastaların GFR değerleri, imatinibe devam edenlerle karşılaştırıldığında 0.583 ml/dk/1.73m^2 daha yüksekti, ancak bu fark anlamlı değildi (p=0.871). 2KTKİ kullanan hastaların takip süresince GFR'lerinde başlangıç GFR'lerine göre anlamlı değişiklik olmadı (p=0.242) (Şekil 2).

Sonuç: TKİ'lerin GFR üzerine etkisini inceleyen çalışmaların birçoğunda kontrol grubu bulunmaması, çalışmamızın diğer çalışmalardan farkıdır. Hasta grubumuzda, imatinib kullanan hastaların GFR'si takip süresince KBH hastalarınınkinden yüksek seyretmekle birlikte, GFR'deki yıllık ortalama düşüş her iki grupta da birbirine yakındı. Bu yüzden imatinib kullanılan KML hastalarında böbrek fonksiyonlarının yakın takibi önemlidir. Ayrıca, muhtemelen böbrek fonksiyonları üzerine negatif etkisi olabilen bosutinib'i kullanan hasta sayımız az olduğundan, literatürle de uyumlu olarak dasatinib ve nilotinib kullananlarda ilaç ile ilişkili belirgin GFR düşüşü gözlemlemedik.

Anahtar kelimeler: İmatinib; KML; kronik miyeloid lösemi; kronik böbrek hasarı

Tablo 1. KML ve KBH tanılı hastaların demografik verileri (DM, diyabetes mellitus; HT, hipertansiyon).

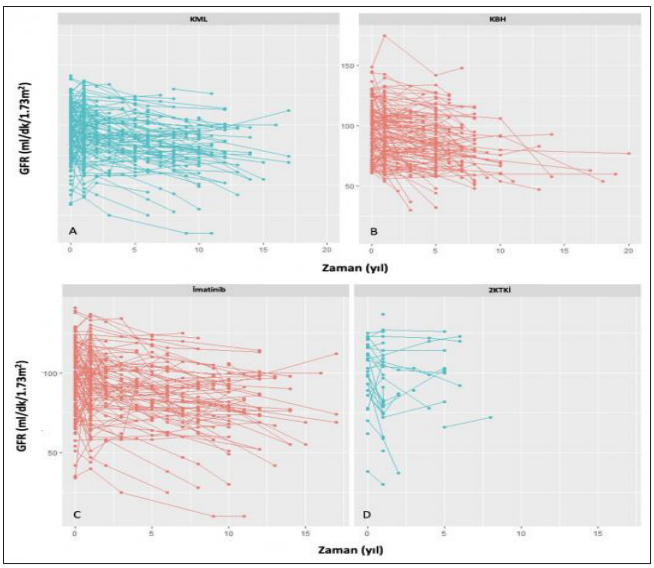
Parametre	KML N=195	KBH N=138	p değeri
Yaş	55 (44 – 66)	54 (43 – 64,8)	0,585
Cinsiyet, n (%) Kadın Erkek	 86 (44,1) 109 (55,9)	 67 (48,6) 71 (51,4)	 0,422
DM, n (%)	18 (9,2)	55 (39,9)	**<0,001**
HT, n (%)	38 (19,5)	65 (47,1)	**<0,001**
Sokal risk, n (%) Düşük Orta Yüksek	 99 (53,8) 61 (33,2) 24 (13)	 NA	 NA
Ortalama takip süresi, ay (aralık)	107 (55 – 141)	72 (48 – 96)	**<0,001**

Tablo 2. Doğrusal karma model analizine göre KML ve KBH hastalarının zaman ve GFR değişimi etkileşimi.

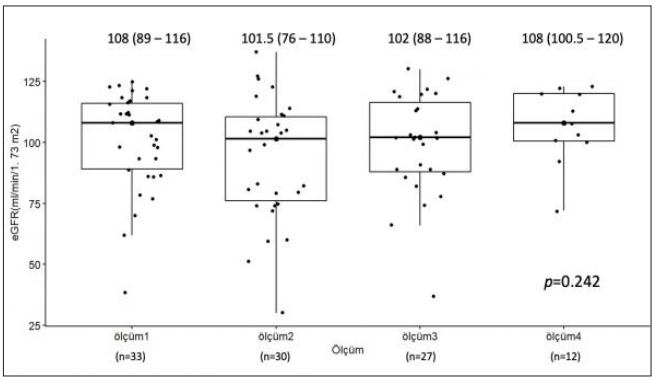
Değişken	Tahmin (%95 GA)	Std. Hata	p değeri
Regresyon Sabiti	95.410 (92.046 – 98.774)	1.713	**<0.001**
Zaman	-1.872 (-2.259 – -1.485)	0.197	**<0.001**
Grup (KML)	1.751 (-2.668 – 6.173)	2.247	0.436
Zaman:KML	0.316 (-0.190 – 0.823)	0.258	0.221

Tablo 3. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox analizine göre KBH gelişiminde etkili parametreler.

Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz		
Parametre	Tahmin (%95 GA)	Std. Hata	p değeri	Tahmin (%95 GA)	Std. Hata	p değeri
Bazal GFR	0.943 (0.925 – 0.9617)	0.099	**<0.001**	0.936 (0.907 – 0.968)	0.016	**<0.001**
Yaş	1.08 (1.046 – 1.115)	0.016	**<0.001**	1.043 (0.989 – 1.101)	0.273	0.121
DM	5.238 (1.832 – 14.98)	0.536	**0.002**	1.942 (0.604 – 6.239)	0.596	0.265
HT	13.693 (4.957 – 37.81)	0.518	**<0.001**	3.822 (0.953 – 15.330)	0.709	0.058
Komorbidite	8.801 (2.589 – 29.91)	0.624	**<0.001**	0.672 (0.103 – 4.412)	0.959	0.679



Şekil 1. KML (A) ve KBH (B) hastaları ile imatinib (C) ve 2KTKİ (D) kullanan KML hastalarının takip süresince GFR değişimleri.



Şekil 2. 2KTKİ altında zamana göre GFR değişimi.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-34 Referans Numarası: 621

MİYELODİSPLASTİK SENDROM VE KRONİK MİYELOMONOSİTER LÖSEMİDE OTOİMMÜN OLAYLARIN TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Selin Cebeci[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahapaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Miyelodisplastik sendrom (MDS) inefektif hematopoezle karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır [1]. Otoimmün hastalıkların toplumdaki prevalansı %7,6 ile 9,4 arasında değişmektedir [2]. MDS ve kronik miyelomonositer lösemi (KMML) tanılı hastaların %25'ine sistemik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar (SİOH) görülebilmektedir [3]. Çalışmamızda MDS ve KMML'de SİOH görülme sıklığının, tedavi yanıtlarının ve sağkalımlarının geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2000-2020 yılları arasında merkezimizde MDS, KMML ve MDS'den akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm tanısı almış hastalar geriye dönük olarak incelendi. SİOH'un eşlik ettiği ve etmediği hastaların demografik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları, olaysız (EFS), progresyonsuz (PFS), lösemisiz (LFS) ve genel (OS) sağkalımlar ayrı ayrı değerlendirildi.

Bulgular: Yüz elli üç MDS ve KMML hastasının %29,7'sinde hastalığın herhangi bir döneminde SİOH görüldü ve SİOH'un eşlik ettiği olguların %86,8'i MDS, %13,2'si KMML idi. Kadın/Erkek: 1,2 ve ortanca yaş 63 idi. En sık görülen SİOH'lar hashimoto, seronegatif artrit, Behçet sendromu ve pannikülitti (Şekil 1). Tanıda SİOH'u olan hastalar olmayanlara göre daha gençti (p=0,005). Cinsiyet, komorbidite, sitogenetik sınıflama ve risk skoru

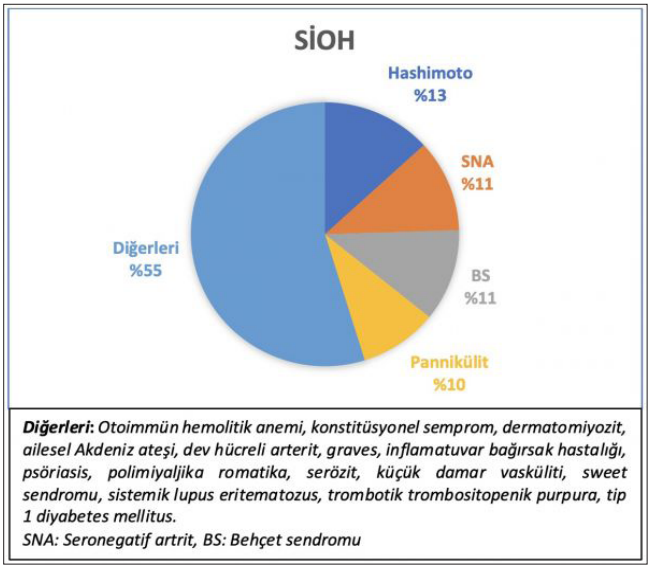
bakımından her iki hasta grubu benzerdi (*p*=NS) (Tablo 2). Benzer şekilde tanı anı hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil ve CRP değerleri ile romatolojik belirteçler (ANA, anti-dsDNA, ENA, RF, anti-CCP) bakımından SİOH'u olan ve olmayan hastalar benzerdi (*p*=NS) (Tablo 1 ve 2). Çalışmamızda SİOH'u olup, CRP <5 mg/L olanlarda EFS, PFS, LFS sürelerinin, daha yüksek CRP değeri olanlarla karşılaştırıldığında daha uzun olduğu görüldü (Tablo 3). Mortalite üzerine etkili parametrelerinin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde CRP ≥5 mg/L olması daha düşük CRP düzeylerine göre mortaliteyi 5,354 kat artırmıştı [HR (95%GA) = 5,354 (1,535-18,668), *p*=0,008]. SİOH'u olan ve olmayan hastaların tanı anındaki kemik iliği blast yüzdesi benzerdi (*p*=0,802) (Tablo 2). EFS, PFS, OS'ye etkili parametrelerin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizlerinde SİOH'u olan ve tanı anında AML'ye transforme olmuş hastalarda EFS, PFS, OS'ye etkili parametreler değerlendirildiğinde bu parametreleri kemik iliği blast düzeyi <%5 olanlara göre kısalttığını gördük. SİOH'u olan ve olmayanlarda MDS/KMML'ye yönelik aldıkları birinci ve ikinci seri tedaviler ve tedavi yanıtları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıcalıklı olarak birinci seri tedavide eritrosit ve trombosit replasman sayısı SİOH'u olmayanlarda daha fazlaydı (*p*=0,031). Birinci seri tedavide azasitidin alıyor olmanın olay, progresyon ve lösemi gelişimi üzerine etkili olabilecek parametrelerin incelendiği çok değişkenli regresyon analizlerinde bağımsız bir risk faktörü olmadığı, ancak mortalite riskini 30,914 kat arttırdığı gösterildi [HR (95%GA) = 30,914 (0,747-1278,87), *p*=0,071]. EFS, PFS, LFS ve OS süreleri iki grup arasında benzerdi (Şekil 2A-D).

Sonuç: Çalışmamızdaki SİOH varlığı tanı anı hemoglobin, lökosit, trombosit, kemik iliği blast yüzdesi ve sitogenetik özelliklerin benzer olması nedeniyle her iki grup arasında tedavi yanıtları ve sağkalım açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamasıyla diğer çalışmaları destekler niteliktedir. İlk sıra tedavide azasitidinin SİOH'u olan grupta daha yüksek mortalite ile ilişkili olması ise bu hastaların tanı anındaki risk skorlarının ve beklenen mortalite oranlarının yüksek olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyelomonositer lösemi, Miyelodisplastik sendrom, Otoimmünite, Sağkalım

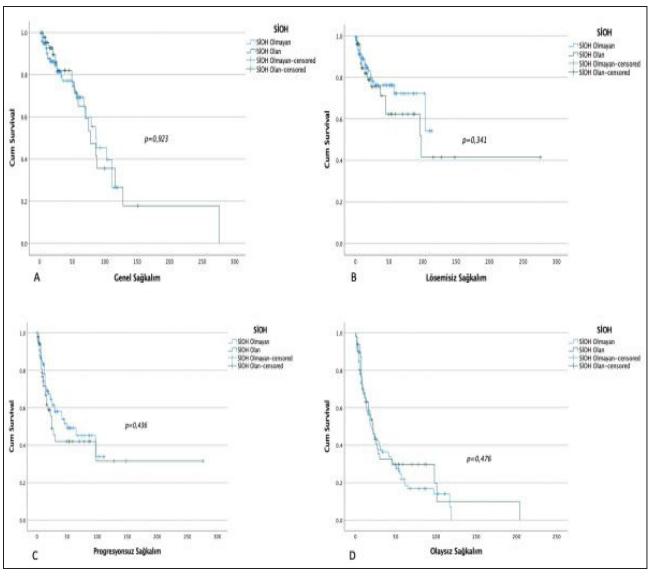
Kaynaklar

1. Adès, L., R. Itzykson, and P. Fenaux, Myelodysplastic syndromes. The Lancet, 2014. 383(9936): p. 2239-2252.
2. Cooper, G.S., M.L. Bynum, and E.C. Somers, Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun, 2009. 33(3-4): p. 197-207.
3. Mekinian, A., et al., Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatology (Oxford), 2016. 55(2): p. 291-300.



***Diğerleri**: Otoimmün hemolitik anemi, konstitüsyonel semprom, dermatomiyozit, ailesel Akdeniz ateşi, dev hücreli arterit, graves, inflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriasis, polimiyaljika romatika, serözit, küçük damar vasküliti, sweet sendromu, sistemik lupus eritematozus, trombotik trombositopenik purpura, tip 1 diyabetes mellitus.*
SNA: Seronegatif artrit, BS: Behçet sendromu

Şekil 1. SİOH Dağılımı.



Şekil 2. SİOH'u olan ve olmayan hastalarda genel (A), lösemisiz (B), progresyonsuz (C) ve olaysız (D) sağkalım eğrileri.

Tablo 1. SİOH'u olan ve olmayan hastalarda demografik veriler ve laboratuvar bulguları.

Parametre	SİOH (Hayır) (n=125)		SİOH (Evet) (n=53)		*P* değeri
	Ortalama ± SS	Ortanca (Maks-Min)	Ortalama ± SS	Ortanca (Maks-Min)	
Yaş (yıl)	68,2 ± 11,6	70 (35-89)	62,47 ± 13,5	63 (25-90)	**0,005**
Hemoglobin (g/dl)	8,95 ± 1,9	9 (4-15,5)	9,2 ± 2,1	9,08 (4,6-14,4)	0,451
Trombosit (/mm³)	148.777,7 ± 129.619,3	105.000 (4.000-1.160.000)	189.243,14 ± 163.888,9	155.000 (3.000-770.000)	0,086
Lökosit (/mm³)	6.914 ± 8493,8	4.210 (700-143.200)	6.920,2 ± 8.776,2	4.000 (1.200-55.400)	0,997
Nötrofil (/mm³)	3.470,94 ± 5213,08	1.890 (100-45.800)	3.830,31 ± 7.554,4	1.695 (310-50.000)	0,726
CRP (mg/L)	25,07 ± 40,9	6 (0-223)	39,17 ± 72,1	9,2 (0,09-317)	0,211

Maks: Maksimum, Min: Minimum, SS: Standart sapma

Tablo 2. SİOH olan ve olmayanların karşılaştırması.

Parametre	SİOH (Hayır) (n=125)	SİOH (Evet) (n=53)	*P* değeri
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			0,124
Erkek	70 (56)	23 (43,4)	
Kadın	55 (44)	30 (56,6)	
Eşlik Eden Hastalıklar	88 (70,4)	33 (62,3)	0,287
Hipertansiyon	58 (46,4)	21 (39,6)	
Diyabetes Mellitus	30 (24)	15 (28,3)	
İskemik Kalp Hastalığı	47 (37,6)	13 (24,5)	
Kronik Böbrek Hastalığı	17 (13,6)	6 (11,3)	
Siroz	2 (1,6)	1 (1,9)	
Serebrovasküler Hastalık	4 (3,2)	2 (3,8)	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	13 (10,4)	2 (3,8)	
Malignite	25 (20)	5 (9,4)	
Sitogenetik Sınıflama			0,847
Bilinmiyor	34 (27,2)	11 (20,8)	
Çok iyi	1 (0,8)	0 (0)	
İyi	53 (42,4)	24 (45,3)	
Orta	8 (6,4)	3 (5,7)	
Kötü	29 (23,2)	15 (28,3)	
Çok kötü	0 (0)	0 (0)	
Blast Yüzdesi			0,802
<5	76 (67,9)	37 (74)	
5-10	13 (11,6)	6 (12)	
10-20	16 (14,3)	5 (10)	
>20	7 (6,3)	2 (4)	
Risk Skoru			0,974
Düşük	66 (74,2)	32 (74,4)	
Yüksek	23 (25,8)	11 (25,6)	
ANA			0,475
Hafif	3 (15)	6 (20,7)	
Sınırda	2 (10)	3 (10,3)	
Pozitif	3 (15)	9 (31)	
Negatif	12 (60)	11 (37,9)	
Anti-dsDNA	2 (10)	5 (16,1)	0,690
ENA	0 (0)	2 (7,7)	0,999
RF	3 (15)	3 (8,3)	0,655
Anti-CCP	0 (0)	3 (9,7)	0,544
Anti TPO/TGB	2 (28,6)	5 (29,4)	0,999

ANA: Anti-nükleer antikor, Anti-dsdna: Anti çift sarmal DNA, ENA: Extractable nükleer antijen, RF: Romatoid Faktör, Anti-CCP: Anti-sitrülin peptid antikoru, Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz, Anti-TGB: Anti-tiraglobulin, SS: Standart sapma

Tablo 3. SİOH'u olan hastalarda CRP'nin EFS, PFS ve LFS üzerine etkisi.

N=53	EFS	*p* değeri	Olay (Hayır)	Olay (Evet)	*p* değeri
	Ortanca (Q1, Q3)		n (%)	n (%)	
CRP (mg/L)		0,036			0,001
<5	21 (11-59)		10 (52,6)	9 (47,4)	
≥5	8 (5-28)		2 (7,7)	24 (92,3)	
N=53	**PFS**	***p* değeri**	**Progresyon (Hayır)**	**Progresyon (Evet)**	***p* değeri**
	Ortanca (Q1, Q3)		**n (%)**	**n (%)**	
CRP (mg/L)		0,021			0,109
<5	21 (14-59)		14 (73,7)	5 (26,3)	
≥5	9 (6-18)		13 (50)	13 (50)	
N=53	**LFS**	***p* değeri**	**Lösemi (Hayır)**	**Lösemi (Evet)**	***p* değeri**
	Ortanca (Q1, Q3)		**n (%)**	**n (%)**	
CRP (mg/L)		0,029			0,086
<5	36 (19-59)		17 (89,5)	2 (10,5)	
≥5	12,5 (7-37)		17 (65,4)	9 (34,6)	

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-35 Referans Numarası: 107

KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ OLGULARININ TANI SIRASINDAKİ T-LENFOSİT ALT GRUPLARININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Deniz Seyithanoğlu[1], Esra Nazlıgül[2], Simge Erdem[2], Mustafa Murat Özbalak[2], Metban Mastanzade[2], Özden Özlük[2], Tarık Onur Tiryaki[2], Sevgi Beşışık[2], Meliha Nalçacı[2], Mustafa Nuri Yenerel[2]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), batı ülkelerindeki en sık görülen lösemi türüdür.(1) Literatürde yer alan çalışmalarda, KLL hastalarında hem CD4 hem CD8 T-lenfosit sayılarında artış bildirilmiş olsa da, T-lenfositlerin lösemik B-lenfositler üzerinde uyarıcı ya da baskılayıcı etkileri olup olmadığı tartışmalıdır.(2-3) Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'ndan takipli KLL hastalarının tanı anında akım sitometrik incelemelerinde T-lenfosit alt gruplarının prognostik önemini ve sağkalım üzerine etkilerini inceledik.

Metod: Merkezimizde Eylül 1998-Eylül 2019 tarihleri arasında izlenmiş ve daha önce tedavi görmemiş, tanı sırasında sekonder malignitesi olmayan 83 KLL hastasının dosyaları geriye dönük tarandı. Hastaların demografik bilgileri, laboratuvar ve akım sitometri sonuçları incelendi. Hastaların progresyon, sağkalım ve tedavi süreleri belirlendi. CD5+CD19+ B-lenfositler malign B-hücreleri (MBH) olarak tanımlandı; buna göre T-lenfosit/MBH oranları hesaplandı. Sürekli değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis testi ile Mann-Whitney U tesleri, kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon için Spearman analizi kullanıldı. Sağkalım süreleri üzerine etki eden faktörleri belirlemek amacıyla Cox-regresyon kullanıldı. İstatistiksel analiz için IBM SPSS sürüm 27.0 kullanıldı, *p*-değeri<0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

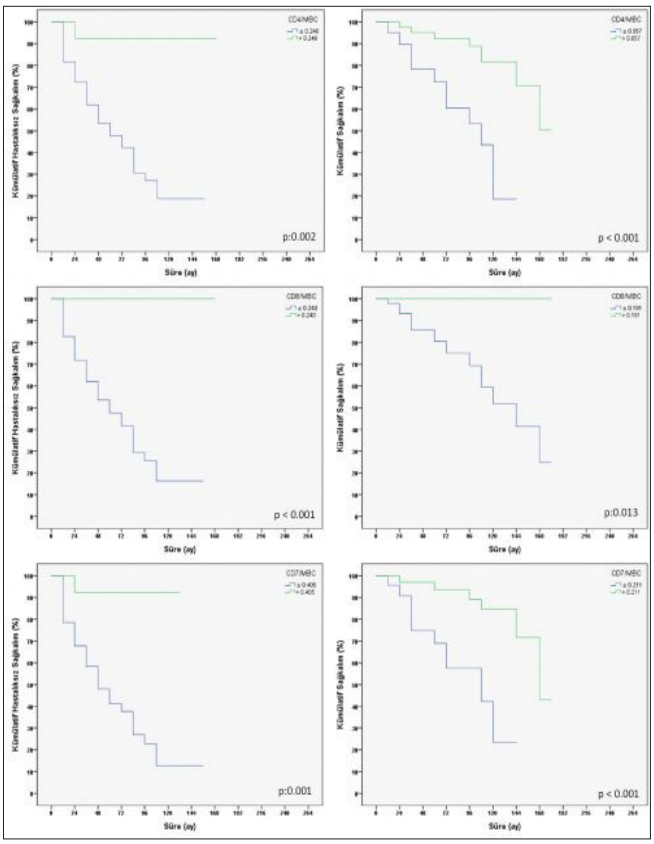
Bulgular: Hastaların yaş, cinsiyet, ve evrelerine göre T-lenfosit parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Hiç tedavi almamış hastalara kıyasla, çoklu tedavi rejimi almış hastalarda tanıda CD7 oranı (p:0.026), CD4/MBH (p:0.033), CD8/MBH (p:0.027) ve CD7/MBH (p:0.036) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Korelasyon analizinde T-lenfosit parametreleri ile ilk tedavi süresi arasında ilişki bulunmadı. Progresyonu olan hastalarda tanıda CD4 oranı (p:0.048), CD7 oranı (p:0.020), CD4/MBH (p:0.021), CD8/MBH (p:0.035) ve CD7/MBH (p:0.012) değerleri anlamlı olarak düşük saptandı. Korelasyon analizinde tanıda CD3 (r:0.257, p:0.019), CD4 (r:0.249, p:0.023), CD7 (r:0.247, p:0.024) ve CD8 (r:0.286, p:0.017) oranları ile progresyonsuz sağkalım (PSS) arasında pozitif korelasyon saptandı. Çok değişkenli regresyon modelinde Rai evresinin, CD7/MBH oranının ve tedavi almış olmanın PSS üzerine anlamlı etkisi gözlendi (χ^2=41.470, p<0.001). CD7/MBH oranında gözlenen 1 birimlik artışın progresyon riskini %93.1 azalttığı saptandı (95% GA:0.005-0.881, p:0.040). Vefat etmiş hastalarda tanıda CD3 (p:0.001), CD4 (p:0.001), CD8 (p:0.005) ve CD7 (p:0.007) oranları anlamlı olarak düşük saptandı. Fakat vefat etmiş hastalarda tanıda CD4/MBH (p:0.011), CD8/MBH (p:0.019) ve CD7/MBH (p:0.032) değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Korelasyon analizinde tanıda CD3 (r:0.286, p:0.009), CD4 (r:0.262, p:0.017) ve CD8 (r:0.310, p:0.004) oranları, mutlak CD8 sayısı (r:0.233, p:0.048), CD4/MBH (r:0.273, p:0.023), CD8/MBH (r:0.305, p:0.011) ve CD7/MBH (r:0.270, p:0.035) değerleri ile toplam sağkalım süresi (TSS) arasında pozitif korelasyon saptandı. Çok değişkenli regresyon modelinde Rai evresinin ve CD8/MBH oranının TSS üzerine anlamlı etkisi gözlendi (χ^2=9.237, p:0.010). CD8/MBH oranında gözlenen 1 birimlik artışın mortalite riskini %99.99 azalttığı saptandı (95% GA: 0.001-0.001, p:0.002).

Sonuç: Çalışmamızda KLL hastalarının tanı anındaki akım sitometri tetkiklerinde düşük T-lenfosit yüzdelerinin ve düşük T-lenfosit/MBH oranlarının kötü prognoz, progresif hastalık ve azalmış sağkalım ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Tanı anındaki düşük T-lenfosit/MBH oranı, progresyon riskini gösterebilen potansiyel bir belirteç olabilir. T-lenfositlerin KLL prognozu üzerine etkileri, naif T-lenfosit ve farklılaşmış T-lenfosit alt gruplarının, HLA-DR, PD-1 gibi fonksiyonel T-lenfosit belirteçlerinin de değerlendirildiği prospektif çalışmalarla daha ayrıntılı olarak ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: kronik, lenfositik, lösemi, T-lenfosit, B-lenfosit

Kaynaklar

1. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1995;333(16):1052-1057.
2. Roessner PM, Seiffert M. T-cells in chronic lymphocytic leukemia: Guardians or drivers of disease? Leukemia. 2020;34(8):2012-2024.
3. Herrmann F, Lochner A, Philippen H, Jauer B, Rühl H. Imbalance of T cell subpopulations in patients with chronic lymphocytic leukaemia of the B cell type. Clin Exp Immunol. 1982;49(1):157-162.



Şekil 1. Progresyon ve Sağkalım Eğrileri

Tablo 1. Hastaların tanı sırasındaki özellikleri

Tablo 1. Hastaların tanı sırasındaki özellikleri

Özellikler	n = 83 (%)
Tanıda yaş (yıl)	61.9 ± 10.6 (40-84)*
Takip süresi (ay)	73.7 ± 58.6 (1-243)*
Cinsiyet	
Erkek	51 (61.4 %)
Kadın	32 (38.6 %)
Rai Evresi	
0	40 (48.2 %)
I+II	38 (45.8 %)
III+IV	5 (6 %)
Binet Evresi	
A	58 (69.9 %)
B	20 (24.1 %)
C	5 (6 %)
Hemoglobin (g/dL)	13.14 ± 1.79 (8.7-16.2)*
Trombosit (×10⁹/L)	200.2 ± 70 (37-385)*
Lökosit (×10⁹/L)	46 ± 38.4 (8.6-231)*
Lenfosit (×10⁹/L)	33.2 ± 34.5 (3.7-209)*
Laktat dehidrogenaz (U/L)	315.5 ± 133.9 (119-795)*
Gamma globulin (g/dL)	1.05 ± 0.38 (0.45-2.5)*
β-2 mikroglobulin (mg/L)	3.93 ± 2.66 (0.95-14.9)*
Yüksek > 3.5 mg/dL	26 (31.3 %)
Düşük < 3.5 mg/dL	19 (22.9 %)
Bilinmiyor	38 (45.8 %)
Progresyonsuz Sağkalım Süresi (ay)	50.9 ± 53.0 (0-242, ortanca: 31.0)*
Non-progresif hastalık	44 (53 %)
Progresif hastalık	39 (47 %)
İlk Tedaviye Kadarki Süre (ay)	33.4 ± 34.3 (1-100, ortanca: 23.0)*
Tedavi yok	46 (55.4 %)
Birinci sıra tedavi	23 (27.7 %)
İkinci sıra ve sonraki tedaviler	14 (16.9 %)
Toplam Sağkalım Süresi (ay)	88.7 ± 58.5 (1-263, ortanca: 91.0)*
Sağ	63 (75.9 %)
Exitus	20 (24.1 %)

*ortalama± s.d. (aralık),

Tablo 2. Prognostik faktörlere göre T-lenfosit parametreleri

Tablo II. Prognostik faktörlere göre T-lenfosit parametreleri

	Rai Düşük Risk	Rai Orta-Yüksek Risk	p	Binet A	Binet B-C	p
	Ort.± s.d.	Ort.± s.d.		Ort.± s.d.	Ort.± s.d.	
CD3 %	18.43 ±14.49	14.18 ±11.11	0.229	16.83 ±12.84	14.84 ±13.37	0.290
CD4 %	10.47 ±7.64	8.67 ±6.46	0.247	9.85 ±7.21	8.82 ±6.81	0.430
CD8 %	11.32 ±12.59	7.43 ±5.99	0.264	9.91 ±10.83	7.88 ±7.21	0.323
CD7 %	23.36 ±16.75	18.32 ±13.75	0.269	23.01 ±16.78	15.88 ±10.49	0.122
ATH %	6.22 ±5.17	4.93 ±3.16	0.641	6.04 ±4.78	4.79 ±3.60	0.403
CD4 #	2372.42 ±2635.65	2163.70 ±2117.06	0.708	2269.40 ±2339.61	2269.70 ±2535.54	0.733
CD8 #	2357.63 ±3380.83	1842.88 ±2148.73	0.791	2235.41 ±2934.67	1777.83 ±2603.39	0.295
CD7 #	5402.67 ±6610.26	4004.82 ±4719.57	0.110	5027.22 ±5812.74	3948.96 ±5648.94	0.093
CD4/MBH	0.20 ±0.19	1.45 ±7.75	0.337	0.18 ±0.18	2.32 ±10.01	0.878
CD8/MBH	0.24 ±0.41	0.42 ±1.84	0.343	0.20 ±0.35	0.64 ±2.38	0.667
CD7/MBH	0.43 ±0.41	1.12 ±4.83	0.314	0.40 ±0.37	1.57 ±6.06	0.667
CD4/CD8	1.35 ±0.79	1.46 ±1.23	0.884	1.39 ±1.08	1.44 ±0.96	0.878

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücresi (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücresi (CD7+HLA-DR+)

Tablo3. Tedavi durumuna göre T-lenfosit parametreleri

Tablo III. Tedavi durumuna göre T-lenfosit parametreleri

	Tedavisiz		Tek Rejim		Çoklu Rejim		p
	Ort.± s.d.	Ortanca	Ort.± s.d.	Ortanca	Ort.± s.d.	Ortanca	
CD3 %	19.11 ±14.30	13.65	12.55 ±8.01	10.10	12.79 ±13.25	9.50	0.113
CD4 %	11.11 ±7.89	8.85	7.56 ±4.72	7.10	7.61 ±6.51	5.95	0.139
CD8 %	11.34 ±11.91	6.75	6.83 ±4.63	5.50	6.66 ±7.44	4.45	0.188
CD7 %	24.66 ±16.26	19.25	18.66 ±15.01	17.15	12.03 ±7.52	11.00	***0.046***
ATH %	6.78 ±6.45	4.40	5.68 ±3.17	6.50	4.10 ±2.44	3.30	0.575
CD4 #	2495.56 ±2876.12	1515.30	1954.76 ±1436.79	1876.00	1886.42 ±1100.43	1817.10	0.934
CD8 #	2484.57 ±3501.49	1436.80	1663.16 ±1276.55	1203.20	1331.77 ±842.63	1104.45	0.613
CD7 #	5531.80 ±7255.42	2916.45	3940.13 ±2917.12	3402.55	3110.14 ±1475.56	1896.00	0.887
CD4/MBH	1.42 ±7.43	0.13	0.11 ±0.08	0.09	0.09 ±0.08	0.06	***0.036***
CD8/MBH	0.54 ±1.79	0.10	0.10 ±0.08	0.07	0.07 ±0.06	0.05	***0.027***
CD7/MBH	1.32 ±4.88	0.29	0.26 ±0.20	0.25	0.17 ±0.13	0.16	***0.046***
CD4/CD8	1.43 ±1.17	1.13	1.30 ±0.81	1.26	1.53 ±0.94	1.37	0.652

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücresi (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücresi (CD7+HLA-DR+)

Tablo 4. Progresyon ve sağkalım durumuna göre T-lenfosit parametreleri

Tablo IV. Progresyon ve sağkalım durumuna göre T-lenfosit parametreleri

	Progresyon Yok		Progresyon Var		p	Exitus		Sağ		p
	Ort.± s.d.	Ortanca	Ort.± s.d.	Ortanca		Ort.± s.d.	Ortanca	Ort.± s.d.	Ortanca	
CD3 %	19.11 ± 14.70	13.50	12.98 ± 9.84	10.90	0.106	8.40 ± 5.33	7.60	18.71 ± 13.67	15.00	***0.001***
CD4 %	11.23 ± 7.99	8.65	7.63 ± 5.35	6.30	***0.048***	5.40 ± 3.72	4.45	10.85 ± 7.39	9.30	***0.001***
CD8 %	11.50 ± 12.15	7.05	6.82 ± 5.62	5.20	0.108	4.72 ± 3.53	3.30	10.76 ± 10.78	6.90	***0.005***
CD7 %	25.94 ± 18.44	19.25	15.05 ± 8.06	15.40	***0.020***	14.84 ± 16.68	12.20	22.81 ± 14.46	19.10	***0.007***
ATH %	7.10 ± 6.76	4.40	4.96 ± 2.44	5.05	0.901	4.39 ± 2.33	4.15	6.35 ± 5.14	5.70	0.409
CD4 #	2495.09 ± 3033.09	1470.50	2010.71 ± 1277.95	1974.45	0.650	2331.59 ± 1991.19	1398.60	2250.64 ± 2501.71	1598.85	0.865
CD8 #	2535.33 ± 3716.33	1284.00	1608.76 ± 1065.96	1319.85	0.956	1873.24 ± 1852.51	1203.20	2173.77 ± 3080.22	1323.00	0.824
CD7 #	5650.13 ± 7590.25	2822.00	3692.09 ± 2365.19	3080.60	0.970	4463.98 ± 4485.21	2896.00	4790.93 ± 6174.64	3038.95	0.815
CD4/MBH	1.45 ± 7.53	0.11	0.11 ± 0.08	0.10	***0.021***	2.49 ± 10.54	0.05	0.20 ± 0.17	0.15	***0.011***
CD8/MBH	0.54 ± 1.81	0.10	0.09 ± 0.07	0.07	***0.035***	0.64 ± 2.51	0.04	0.22 ± 0.34	0.11	***0.019***
CD7/MBH	1.33 ± 4.88	0.36	0.22 ± 0.14	0.21	***0.012***	1.75 ± 6.56	0.16	0.41 ± 0.35	0.26	***0.032***
CD4/CD8	1.48 ± 1.26	1.11	1.33 ± 0.71	1.26	0.688	1.40 ± 0.90	1.28	1.41 ± 1.08	1.17	0.979

% yüzde, # mutlak değer, MBH: Malign B-hücresi (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücresi (CD7+HLA-DR+)

Tablo 5. Cox regresyon modelleri

Tablo V. PSS ve TSS için Cox regresyon modelleri

	Progresyonsuz Sağkalım				Toplam Sağkalım			
	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli		Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	TO (95 % GA)	p	TO (95 % GA)	p	TO (95 % GA)	p	TO (95 % GA)	p
Cinsiyet (Erkek)	1.450 (0.733, 2.866)	0.286			2.175 (0.780, 6.065)	0.137		
Yaş (≥ 65 yıl)	1.181 (0.601, 2.321)	0.630			3.906 (1.579, 9.660)	***0.003***		
Gamma globulin	1.348 (0.442, 4.110)	0.599			0.487 (0.102, 2.324)	0.367		
Beta-2 Mikroglobulin	1.281 (1.115, 1.472)	***<0.001***			1.398 (1.158, 1.687)	***<0.001***		
Rai (Orta+Yüksek Risk)	3.047 (1.558, 5.960)	***0.001***	3.546 (1.516, 8.295)	***0.004***	3.336 (1.273, 8.739)	***0.014***	4.404 (1.561, 12.425)	***0.005***
Binet (B+C)	4.256 (2.066, 8.767)	***<0.001***			2.808 (1.141, 6.914)	***0.025***		
CD3 %	0.960 (0.930, 0.992)	***0.014***			0.875 (0.808, 0.947)	***0.001***		
CD4 %	0.929 (0.877, 0.984)	***0.012***			0.816 (0.723, 0.920)	***0.001***		
CD8 %	0.938 (0.889, 0.989)	***0.019***			0.830 (0.730, 0.945)	***0.005***		
CD4/CD8	1.014 (0.709, 1.452)	0.938			1.118 (0.702, 1.780)	0.640		
CD4/MBH	0.009 (0.001, 0.267)	***0.007***			0.001 (0.001, 0.098)	***0.007***		
CD8/MBH	0.015 (0.001, 0.482)	***0.018***			0.001 (0.001, 0.012)	***0.005***	0.001 (0.001, 0.001)	***0.002***
CD7/MBH	0.054 (0.007, 0.401)	***0.004***	0.069 (0.005, 0.881)	***0.040***	0.001 (0.001, 0.341)	***0.008***		
HLA-DR %	1.027 (1.001, 1.054)	***0.048***			1.113 (1.044, 1.187)	***0.001***		
CD7 %	0.946 (0.913, 0.980)	***0.002***			0.949 (0.903, 0.998)	***0.040***		
ATH %	0.982 (0.838, 1.149)	0.817			0.847 (0.676, 1.062)	0.150		
CD38 %	1.007 (0.964, 1.053)	0.745			0.716 (0.444, 1.156)	0.171		
Tedavi (Evet)	13.930 (5.664, 34.257)	***<0.001***	8.406 (2.825, 25.010)	***0.001***	2.062 (0.821, 5.180)	0.123		

TO: Tehlike Oranı, GA: Güven aralığı, % yüzde, MBH: Malign B-hücresi (CD5+CD19+), ATH: Aktive T-hücresi (CD7+HLA-DR+)

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-37 Referans Numarası: 155

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TEDAVİ YANITININ TRANSKRİPTOMİK KARAKTERİZASYONU

İlayda Şahin[1], Eylül Aydın[2], Özkan Özdemir[2], Ant Uzay[3], Özden Hatırnaz Ng[4,5], Uğur Özbek[5,6]

[1]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[2]Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

[3]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

[4]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

[6]Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Akut miyeloid lösemi (AML) olgunlaşmamış hematopoetik hücrelerin kontrolsüz çoğalarak kemik iliğinde, periferik kanda ve diğer dokularda biriktiği malign bir klonal kök hücre hastalığıdır. Heterojen bir hastalık olan AML tanısı alan bireylerde ilk tedavi hızla çoğalan lösemik hücrelerin yükünü azaltmak için kemoterapötik ilaçların kullanılmasına dayanır. Genelde uygulanan sitarabin ve antrasiklin kombinasyonunu takiben konsolidasyon tedavisi spesifik olmamakla birlikte yüksek derecede toksiktir. Uzun yıllardır daha etkili tedavilerin geliştirilme çabası ve tanı/risk değerlendirmesindeki ilerlemelere rağmen remisyon ve uzun süreli sağkalım

oranı düşük olmaya devam etmektedir. Yetişkinlerin %40-60'ı ve pediatrik vakaların %30-40'ında 3 yıl içinde nüks görülür; hastalar çoğunlukla geleneksel tedaviye yanıt vermezler ve 5 yıllık sağ kalım oranları yetişkinlerde %28 ve çocuklarda %70'tir. Sonuçta bu hastalarda tedaviye dirençli klon yok edilemez ve ilaca dirençli relaps gelişimi halen AML'deki sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Tedaviye dirençli hücrelerdeki mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yaklaşımlar yeni tedavilerin önünü açabilir ve hastalarda sağkalımı iyileştirebilir.

Bu çalışmanın amacı tedaviye direnç mekanizmalarının, AML'de tedaviye dayanıklı ve duyarlı hasta gruplarının diferansiyel transkriptomik profillerin analiziyle araştırılmasıdır. Bu amaca yönelik olarak ekspresyon profili ve klinik veriler GEO veri tabanından AML transkriptom verileri ile analiz edilmiştir (GSE106291). Toplamda 235 AML hastasının (*resistant*: 71, *sensitive*: 164), 19826 genine ait okuma sayıları çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada RNA dizileme okuma sayılarının çok boyutlu kümeleme analizleri, diferansiyel ekspresyon (DE) analizleri için, DESeq2 (1.37.5) ve iDEP (v0.96) araçları kullanılmıştır. DE analizi için tedaviye dayanıklı ve duyarlı hasta grupları karşılaştırılmış; p-değeri ≤ 0.05 ve kat değişim >2 olan genler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. DE genlerinin moleküler yolaklardaki etkilerini araştırmak için gen seti zenginleştirme analizleri ve literatür taraması yapılmıştır. Bu kapsamda g:Profiler ve NetworkAnalyst araçları ile gen listeleri oluşturulmuş; listeler Gene Ontology (GO) terimleri *(biological process, molecular function, cellular component)*, Reactome, KEGG ve STRING veri tabanları kullanılarak zenginleştirilmiştir. Zenginleştirme analizinde sırasıyla ayarlanmış (*false discovery rate adjusted*) P değeri <0.05 olan yolak ve terimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Transkriptom analizi tedaviye dayanıklı ve duyarlı hasta grubu arasında 33 tanesi yukarı düzenlenmiş *(upregulated)* ve 174 tanesi aşağı düzenlenmiş *(downregulated)* toplam 207 gende anlatım seviyelerinde farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Bu genler arasında homeobox genlerinin artan anlatımı öne çıkmaktadır. *HOXB8* ve *HOXB9* genlerinin artan anlatımının lösemi ile ilişkisi literatürde gösterilmiştir. Yine yukarı düzenlenen genler arasından *HOXB3* geninin artan anlatımının FLT3-ITD taşıyan hastalarda FLT3-ITD'ye bağlı hücre çoğalmasının yanı sıra artan koloni oluşumu ve apoptoz ile sonuçlanmıştır. NKL homeobox geni olan *NKX2-3* ise AML'de megakaryositik-eritroid hücre farklılaşmasını düzenleştirmektedir ve *HOXA11* AML'de hastalığın ilerlemesinde ve sitarabine yanıtta kritik roller oynamaktadır. Reactome yolak zenginleştirmesi nötrofil degranülasyonu (HSA-6798695) ve interlökin-10 sinyal yolağına (HSA-6783783); KEGG ise sitokin-sitokin reseptör etkileşimine (KEGG:04060) ve kanserde transkripsiyonel düzensizliğe sebep olan yolaklara (KEGG:05202) işaret etmiştir.

Çalışmamız AML'de ilaç direnci ve ilişkili genlerin tanımlanması için transkriptom yaklaşımının önemini vurgulamaktadır. AML ilaç direncinde rol alan gen ve yolakların anlatımlarının primer örneklerde doğrulanması ve hastalarda RNA dizileme çalışmalarımız devam etmektedir. Bu çalışma sonuçları yeni kişiselleştirilmiş ilaç hedefleri için temel sağlama potansiyeline sahiptir.

Anahtar kelimeler: AML, transkriptom, ilaç direnci, RNA-Seq

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-38 Referans Numarası: 599

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA BRENTUKSİMAB VEDOTİN VE KONVANSİYONEL KEMOTERAPİNİN PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNA ETKİSİ

Gül Yavuz Ermiş[1], Hülya Yilmaz[1], Bülent Karakaya[1], Merve Aydoğan[1], Mehmet Hakan Akbulut[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ [1], Selami Koçak Toprak [1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Önder Arslan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Relaps ve refrakter Hodgkin lenfoma (HL) tedavisinde kurtarma kemoterapisi sonrası otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) günümüzde uygulanan en etkin ve kabul edilen tedavi yöntemidir. Anti-CD 30 monoklonal antikoru olan brentuximab vedotin (BV) relaps ve/veya refrakter HL tedavisinde kurtarma rejimlerinde konvansiyonel kemoterapiler ile kombine yada sıralı tedavi olarak son yıllarda kullanılmaktadır.

Amaç: Çalışmadaki birincil amacımız relaps ve/veya refrakter HL tedavisinde konvansiyonel kemoterapilerin tek başına yada BV ile uygulanmasının periferik kök hücre mobilizasyonu etkinliğine ve başarısızlığına etkisinin olup olmadığını göstermektir.

Hastalar ve Metod: 2012-2022 yılları arasında periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan 46 relaps/refrakter HL hastasının verilerini retrospektrif gözlemsel olarak değerlendirdik. Ann-Arbor evreleme sistemi,GHSG (Alman Hodgkin çalışma grubu) olumsuzluk faktörleri ne göre evrelemesi yapıldı.12 aydan önceki nüksler erken, sonraki nüksler geç nüks olarak tanımlandı. Yanıt değerlendirmeleri konvansiyonel BT ve PET-CT ile Lugano yanıt kritelerine göre yapıldı. Periferik kök hücre mobilizasyonu Amicius cihazı ile sürekli akım yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların özellikleri, mobilizasyon rejimleri ve tedavi yanıtları tablo1 ve 2 de yer almaktadır. Hastalarımızdan ikisi HİV pozitif serolojiye sahip olup antiretroviral tedavi almaktaydı.

Sonuçlar: 46 hastadan sadece 1'inde (%2) granülosit koloni stimüle faktör (GCSF) ve pleriksefor kullanımına rağmen mobilizasyon başarısızlığı gözlendi. Mobilizasyon öncesi kemoterapi ile kombine BV tedavisi alan hastamız aynı zamanda HIV pozitif serolojiye sahip olup antiretroviral tedavi almaktaydı. 45 hastamızdan 41'i (%91) GCSF, 4'ü (%9) GCSF ve plerixefor kombinasyonu ile mobilize edildi. Plerixefor gereksinimi olan hastalar kurtarma rejimlerinde kemoterapi almış BV almamıştır.

45 hastanın 38'ine (%85) periferik OKHN yapılmıştır.1 hasta (%2) takiplerine devam etmemiş, 1 hasta (%2) hedefe yönelik tedaviler almış OKHN olmamış, 1 hasta (%2) OKHN öncesi exitus olmuş. 4 hasta (%9) ise OKHN başka merkezlerde yapılmış.

Tartışma: Hedefe yönelik tedavi ilaçlarından olan BV nin periferik kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada kurtarma tedavisinde BV alan 1 hastada (%2) plerixefor eklenmesine rağmen mobilizasyon başarısızlığı olduğu sonucuna ulaştık. Hastanın aynı zamanda HIV seroloji pozitfliği sebebiyle antiretroviral tedavi almasının mobilizasyon başarısızlığı üzerine etkisi bilinmemektedir. BV almayan 4 hastada (%9) plerixefor gereksinimi olmuştur. Hedefe yönelik tedavilerin periferik kök hücre mobilizasyonu üzerine olumsuz etkinliği gösterilememiştir. Benzer özelliklere sahip her iki hasta grubunda plerixefor kullanımı bv almayan grupta daha fazladır. Literatürde BV in mobilizasyon üzerine etkisine dair çalışma bulunmamaktadır. Bu calışmada kurtarma rejimine bv eklenmesi mobilizasyon başarısızlığını azaltan maliyet etkin tedavi kombinasyonu olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Periferik Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu, Brentuximab Vedotin, Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma

Anahtar kelimeler: Periferik Otolog Kök Hücre Mobilizasyonu, Brentuximab Vedotin, Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma

Hasta özellikleri

Özellikler	BV Alan hasta sayısı n (%)	BV Almayan hasta sayısı n (%)
Cinsiyet		
Erkek	15 (%33)	16 (%35)
Kadın	7 (%15)	8 (% 17)
Yaş		
Ortanca	31	42
Aralık	18-56	18-67
Histolojik tip		
Noduler sklerozan	16 (%35)	16 (%35)
Mikst sellüler	2 (%4)	5 (%11)
Lenfosit zengin	-	
Lenfosit fakir	2 (%4)	2 (%4)
Bilinmeyen	2 (%4)	-
		1 (%2)
Evre		
Erken evre	7 (%15)	8 (%17)
İyi riskli	2 (%4)	1 (%2)
Kötü riskli	3(%7)	3 (%7)
Bilinmeyen	2 (%4)	4 (%9)
İleri evre	12(%26)	13 (%28)
Bilinmeyen	3 (%7)	3 (%7)
B semptomu varlığı	12 (%26)	12 (%26)
Erken evre	3 (%7)	5 (%11)
İleri evre	8 (%17)	8 (17%)
IPS-7		
0-2 düşük riskli	9 (%20)	8 (%17)
3-4 orta riskli	2 (%4)	4 (%9)
5-7 yüksek riskli	1 (%2)	-
Bilinmeyen	10 (%22)	12 (%26)
Hastalık durumu		
Erken nüks	2 (%4)	1 (%2)
Geç nüks	5 (%11)	15 (%33)
Refrakter hastalık	4 (%9)	4 (%9)
Bilinmeyen	11 (%24)	4 (%9)
Kurtarma tedavi rejimleri		
Gemsitabin Bazlı	8 (%17)	11(%24)
DHAP	6(%13)	4 (%9)
İCE	-	4 (%9)
Gemsitabin+ DHAP	3 (%7)	2 (%4)
İCE +DHAP	-	2 (%4)
Diğer	5 (%11)	1 (%2)

Mobilizasyon ve tedavi yanıtları

	BV Alan hasta sayısı n (%)	BV Almayan hasta sayısı n (%)
Mobilizasyon öncesi hastalık durumu		
Tam yanıtlı	14 (%31)	15 (%33)
Kısmi yanıt	1 (%2)	4 (%9)
Refrakter hastalık	6 (%13)	5 (%11)
Bilinmeyen	1 (%2)	-
Mobilizasyon öncesi Kaç basamak tedavi		
2 basamak	14 (%31)	24 (%52)
3 basamak	7 (%15)	-
4 ve daha fazla basamak	1 (%2)	-
Mobilizasyon rejimi		
GCSF	19 (%41)	17 (%37)
GCSF +CY	2 (%4)	3 (%7)
GCSF +plerixefor	1 (%2)	4 (%9)
Periferik kök hücre miktarı (10^6/kg)	0,6- 30,18	3,40-27,37
Periferik kök hücre mobilizasyonu		
1 gün	14 (%31)	17 (%37)
2 gün	4 (%9)	6 (%13)
3 gün	3 (%7)	1 (%2)
5 gün	1 (%2)	-
Engraftman süreleri		
Trombosit	10- 34 gün	10-37 gün
Nötrofil	9 - 29 gün	9-24 gün
OKHN sonrası hastalık durumu		
Tam yanıtlı	11 (%24)	10 (%22)
Refrakter hastalık	4 (%9)	6 (%13)
Stabil hastalık	2(%4)	1 (%2)
Bilinmeyen	5 (%11)	7 (%15)
BV idame tedavisi	11 (%24)	10 (%22)
Kaç basamak tedavi		
2 basamak	2(%4)	2 (%4)
3 basamak	1(%2)	11 (%24)
4 basamak	11 (%24)	5 (%11)
5 ve daha fazla basamak	8(%17)	7 (%15)

*GDP: gemsitabin –dekzametazon-sisplatin

DHAP : dekzametazon -sitozin arabinozid –sisplatin

ICE: ifosfamid –sisplatin –etoposid

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-39 Referans Numarası: 427

T-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ'DE PHF6 S199 ÜZERİNDEN NOTCH1'İ REGÜLE EDER

Gökçe Erdoğan[1], Osman Nidai Özeş[2], Osman Alphan Küpesiz[3], Şükran Burçak Yoldaş[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya
[2]Altay Biopharma Llc. San Bruno, Ca, 94066. ABD
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

T-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL), erkeklerde kadınlara göre üç kat daha sık görülen, agresif seyirli hematolojik malignensi tipidir. T-ALL'de tümör baskılayıcı rol oynadığı bilinen PHF6 geninin bu hücrelerin fonksiyonu üzerine etkisi son iki dekatta çalışılmaya başlanmış ve sınırlı literatür bilgisi bulunmaktadır. Bu çalışmayla PHF6'nın hücre farklılaşmasına ve tümör gelişiminde metastatik rolü olduğu düşünülen Serin199 fosforilasyon bölgesinin protein fonksiyonu üzerine etkisini çalışarak, T-ALL'deki moleküler sinyal mekanizmasının *in vitro* koşullarda değerlendirilmesini hedefledik. Ayrıca T-hücre farklılaşmasında önemli rolü olan ve yardımcı T hücrelerinin (Th2) farklılaşmasında ana transkripsiyon faktörü olan GATA3'ün indüksiyonunu sağlayan Notch1'in, PHF6 aracılı protein regülasyonunun incelenmesini amaçladık.

Bu amaçla insan cDNA kütüphanesinden PHF6 cDNA'sı, pcDNA3.1A vektörüne klonlandı. Klonlanan vektörün PHF6 cDNA dizisinin Serin199 bölgesi, bölgesel-yönlendirilmiş mutagenez yöntemiyle fosforile olamayan Alanin (A/S199A) ve fosforilasyonu taklit eden Aspartik asit (D/S199D) dizilerine değiştirildi, sonuçlar Sanger sekanslama ile doğrulandı. T-ALL modeli olarak PHF6 ifadesi olmayan DND-41 hücreleri kullanıldı. Hücrelere lipozom aracılığıyla transfekte edilen yabanıl tip ve mutant PHF6 protein ifade vektörlerinin lösemik hücrelerde sinyal mekanizması üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla, PHF6 ve Notch1 protein seviyeleri immünoblotlama yöntemiyle belirlendi. PHF6 protein seviyelerinde farklılık gözlenmezken S199A vektörünün Notch1 seviyesinde azalmaya, S199D vektörününse önemli ölçüde artışa sebep olduğu gösterildi. Akım sitometriyle değerlendirilen T-hücre farklılaşması çalışmasında, PHF6 transfekte edilen DND-41 hücrelerinde, kontrole göre %10 oranında CD4 yüzey belirtecinin arttığı tespit edildi.

Çalışmamızda PHF6'nın S199 bölgesi üzerinden Notch1 sinyalizasyonunu regüle edebileceği ve ektopik ifadesinin T-ALL hücrelerini $CD4^+$ yönüne indükleme potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı gen olan PHF6'nın S199D aracılı fosforile olup, S199A üzerinden muhtemel fosforilasyonu baskılandığında Notch1'in gen ifadesinin regüle edilmesi, iki genin birbiri arasında geribesleme yolu olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2018-2968 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, PHF6, T-hücresi, Notch1

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-40 Referans Numarası: 100

POLİSİTEMİA VERA'DA HUZURSUZ BACAK SENDROMU: TEK SUÇLU DEMİR EKSİKLİĞİ Mİ?

Duygu Seyhan Erdoğan[1], Gülçin Benbir Şenel[2], Ayşegül Gündüz[2], Beria Peren Uçar[3], Tuğrul Elverdi[4], Ayşe Salihoğlu[4], Muhlis Cem Ar[4], Şeniz Öngören[4], Zafer Başlar[4], Ahmet Emre Eşkazan[4]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Huzursuz basak sendromu (HBS), rahatsızlık hissi ile bacakları hareket ettirme dürtüsüne neden olan bir sensorimotor bozukluktur. Etiyolojisinde demir eksikliği (DE) dahil birçok sebep vardır. Polisitemia vera (PV) bir miyeloproliferatif neoplazidir (MPN) ve PV'li hastalarda hastalığın seyrinde DE gelişebilir. Bir çalışmada, PV hastalarının %29,6'sında HBS saptanmış olup, bu durum flebotomi ve DE ile ilişkilendirilmiştir. Esansiyel trombositemi (ET), DE'nin tipik olarak gözlenmediği bir MPN'dir. Çalışmamızda PV hastalarında HBS'nin sıklığını değerlendirmeyi ve HBS etiyolojisinde rol oynayabilecek DE dışında MPN ilişkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya Ağustos-Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, daha önce PV ve ET tanısı almış hastalar dahil edildi. Tüm PV hastaları, demir seviyesinden bağımsız olarak çalışma için değerlendirildi. Transferrin satürasyonu %20'nin ve ferritin düzeyi 20 µg/L'nin altında olan hastalar DE olarak kabul edildi ve DE olan ET hastaları çalışmaya alınmadı. HBS oluşumuna yol açabilecek komorbiditeleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. HBS gelişimini etkileyebileceğinden açlık plazma glukozu, HbA1c, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve magnezyum değerlerinde anormallik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı (Şekil 1). PV ve ET gruplarına göre, DE olan hastalar ve sağlıklı olgular (SO) sırasıyla pozitif ve negatif kontroller olarak dahil edildi. Deneklerin demografik özellikleri, tedavileri, tam kan sayımı (TKS), demir ve biyokimyasal parametreleri kaydedildi. Tüm olgulara nörolojik muayene yapıldı, elektromiyografi (EMG) çekildi ve polinöropati (PNP) açısından değerlendirildi. Tüm olgular HBS tanı kriterlerine göre sorgulandı ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ile değerlendirildi.

Bulgular: Toplamda 27 PV, 23 ET ve 22 DE hastası, 23 SO dahil edildi (Şekil 1). DE grubundaki olguların yaş ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü (p=0.025) (Tablo 1). ET olgularının ortanca takip süresi diğerlerine göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.011). Diğer demografik özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 1). Tüm olguların nörolojik muayenelerinde önemli bir patoloji saptanmadı. PV, ET ve DE olgularında HBS sıklığı sırasıyla; %25,9, %34,8 ve %45,5'ti. HBS sıklığı bu gruplar arasında benzerken, SO'da HBS saptanmadı. PV'li hastaların %66'sında DE vardı. PV ve ET hastalarından HBS saptanan ve saptanmayanlarda; TKS, demir ve biyokimyasal parametreler ile *JAK2V617F* mutasyon durumu açısından anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca bir ET hastasında EMG ile PNP saptandı ancak bu hastada HBS saptanmadı. Ortanca PUKİ puanları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu, ancak ortanca PUKİ puanı HBS'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,001) (Tablo 1). PV ve ET hastalarında sitoredüktif tedaviler ile HBS arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, interferon-alfa (IFN-a) ve anagrelid kullanan hastalarda HBS sıklığının daha

yüksek olduğu saptandı (Tablo 2). PV ve ET olan hastalarındaki tek değişkenli analizde magnezyum (Mg) düzeyi ile IFN-a ve anagrelid kullanımının HBS gelişimine etkisi olduğu, ancak çok değişkenli analizde yalnızca Mg düzeyinin HBS ile ilişkili olduğu bulundu (Tablo 3).

Sonuç: Çalışmamızda, DE hastalarında HBS sıklığının yüksek olması ve SO'larda HBS'nin olmaması, HBS sorgulamamızın güvenilir olduğunu göstermektedir. Tüm PV hastalarında DE olmamasına rağmen, daha önce literatürde belirtildiği gibi SO ile karşılaştırıldığında HBS prevalansı daha yüksekti. Ek olarak, istatistiksel fark olmasa da, ET hastalarında HBS sıklığı PV olgularından daha yüksekti. Bu sonuçlar, MPN hastalarında hastalığın seyri sırasında DE ve diğer bilinen HBS tetikleyici durumlardan bağımsız olarak HBS'nin oluşabileceğini düşündürmektedir. Tüm bunların ışığında PV ve ET'li hastalarda gelişen HBS'nin etiyolojisini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Esansiyel Trombositemi, Huzursuz Bacak Sendromu, Miyeloproliferatif Neoplaziler, Polisitemia Vera

Kaynaklar

1-Tefferi, A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am. J. Hematol. 91,50–58(2016)

2-Kushida, C. A. Clinical Presentation, Diagnosis, and Quality of Life Issues in Restless Legs Syndrome. Am. J. Med.120, 4–12(2007)

3-Chokroverty, S. Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects: Fourth edition. Sleep Disord. Med. Basic Sci. Tech. Considerations Clin. Asp. Fourth Ed. 1–1269 (2017)

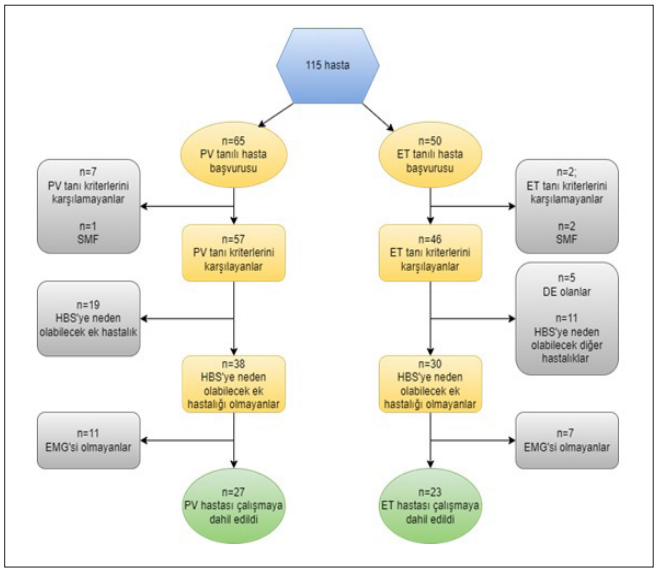
4-Chokroverty, S. Editor's corner: Restless legs syndrome, a common disease uncommonly diagnosed. Sleep Med. 4, 91–93 (2003)

5-Sevim, S. et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. Neurology 61, 1562–1569 (2003).

7-Ay, E., Helvacı Yılmaz, N., Arıcı Düz, Ö. & Özer, F. F. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu Değerlendirme Ölçeğinin Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirliği. Acta Medica Alanya 3, 104–109 (2019)

8-Buttarello, M., Pajola, R., Novello, E., Mezzapelle, G. & Plebani, M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. Clin. Chem. Lab. Med. 54, 1939–1945 (2016)

9-Tobiasson, M., Alyass, B., Söderlund, S. & Birgegård, G. High prevalence of restless legs syndrome among patients with polycytemia vera treated with venesection. Med. Oncol. 27, 105–107 (2010)



Şekil 1. PV ve ET'de çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütlerine göre hasta seçimi.

Tablo 1. Tanı gruplarına göre bulgular (DE, demir eksikliği; E, erkek; EMG, elektromiyografi; ET, esansiyel trombositemi; HBS, huzursuz bacak sendromu; K, kadın; SO, sağlıklı olgular; PNP, polinöropati; PV, polisitemia vera; TSAT, transferrin satürasyonu).

Parametreler	PV (n=27)	ET (n=23)	DE (n=22)	SO (n=23)	*p* değeri
Cinsiyet (K/E), n (%)	13/14 (48,1/51,9)	15/8 (65,2/34,8)	14/8 (63,6/36,4)	11/12 (47,8/52,2)	[a]0,465
Yaş (yıl), ortanca (aralık)	57 (35-80)	52 (31-73)	45 (26-76)	52 (34-63)	[c]**0,025**
Takip süresi (yıl), ortanca (aralık)	6 (0,3-21)	10 (1-26)	6,5 (0,1-28)	-	[c]**0,011**
TSAT (%), ortanca (aralık)	12 (4-49)	30 (20-56)	6,5 (0,2-21)	25 (17-46)	[b]**0,001**
Ferritin (µg/L), ortanca (aralık)	23 (7.8-190)	93 (24,9-262)	9,2 (2,5-16)	76 (28-269)	[b]**0,001**
Demir eksikliği (Evet/Hayır), n (%)	18/9 (66,7/33,3)	0/23 (0/100)	22/0 (100/0)	0/23 (0/100)	[a]**0,001**
JAK2V617F mutasyonu (n=50) (Evet/Hayır), n (%)	24/3 (88,9/11,1)	7/16 (30,4/69,6)	-	-	[a]**0,001**
HBS (Evet/Hayır), n (%)	7/20 (25,9/74,1)	8/15 (34,8/65,2)	10/12 (45,5/54,5)	0 (0)	[a]0,372
EMG ile saptanan PNP (Evet/Hayır), n (%)	0/27 (0/100)	1/22 (4,3/95,7)	0/22 (0/100)	0/23 (0/100)	[a]0,723
PUKİ, ortanca (aralık)	6 (0-12)	7 (1-16)	10 (2-16)	7 (2-12)	[c]0,079

[a]Fisher Freeman Halton Test [b]Kruskal Wallis Test Test [c]One-Way ANOVA Test & Dunn Bonferonni Test [d]Pearson Ki-Kare Test

Tablo 2. PV ve ET hastalarında sitotredüktif tedavi ile HBS (HÜ, hidroksiüre; İFN-α, interferon alfa; Peg-İFN-α, pegile interferon alfa).

	HBS (-)	HBS (+)	*p* değeri
HÜ (Evet/Hayır), n (%)	26/9 (74,3/25,7)	13/2 (86,7/13,3)	[c]0,468
Peg-İFN-α (Evet/Hayır), n (%)	4/31 (11,4/88,6)	5/10 (33,3/66,7)	[c]0,106
İFN-α (Evet/Hayır), n (%)	3/32 (8,6/91,4)	6/9 (40/60)	[c]**0,015**
Anagrelid (Evet/Hayır), n (%)	1/34 (2,9/97,1)	4/11 (26,7/73,3)	[c]**0,024**

[c]Fisher Exact Test

Tablo 3.Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi sonuçları (GA, Güven aralığı; OO, ODDS oranı; İFN-α, interferon alfa)

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon analizi				Çok değişkenli regresyon analizi			
	p değeri	OO	%95 GA Düşük	%95 GA Yüksek	*p* değeri	OO	%95 GA Düşük	%95 GA Yüksek
İFN-α	**0,014***	7,111	1.478	34.210				
Anagrelid	**0,032***	12,364	1,247	122,622				
Mg	**0,036***	0,007	0,000	0,730	**0,031***	0,259	0,076	0,881

Geriye doğru bağımlı regresyon analizi

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-41 Referans Numarası: 481

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISINDA FCRL GEN AİLESİ EKSPRESYON SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ender Coşkunpınar[1], Kübra Gündüz[1], Simge Erdem[2], Mustafa Nuri Yenerel[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı

Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünen malign monoklonal B hücrelerinin kemik iliği, periferik kan, lenfoid dokularda birikimi ile oluşmaktadır. Hastalık, heterojen klinik seyir göstermekle beraber tanı alan hastaların bir kısmı asemptomatik olup uzun yıllar ilerleme olmadan yaşarken, bir kısmı da erken evrelerde bile hızlı ilerleyiş göstermektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla tanı anında hastalığın prognozunun öngörülmesi oldukça önemlidir.

Fc reseptör benzeri protein ailesi olarak adlandırılan FCRL, B hücreleri tarafından eksprese edilen tirozin bazlı sinyal özelliklerine sahip tip 1 transmembran proteinlerini kodlamaktadır. FCRL ailesi üyelerinin B-hücresi sinyalini pozitif ve/veya negatif bir şekilde etkileyerek doğuştan gelen ve adaptif hümoral bağışıklığı düzenleme işlevi görebileceği düşünülmektedir. FCRL1'in B hücreleri üzerinde aktive edici eş reseptör görevi görebileceği gösterilmiştir. FCRL4'ün ise sitoplazmik bölgesinde üç ITIM'in varlığı nedeniyle B hücre reseptöründen aktive edici sinyalleri güçlü bir şekilde ortadan kaldırabileceği bildirilmiştir. FCRL3'ün, ITAM benzeri ve ITIM motiflerine sahip olması nedeniyle hem etkinleştirici hem de engelleyici

işlevleri bulunmaktadır. FCRL5, insanlarda olgun B hücreleri üzerinde inhibitör bir eş reseptör olarak hizmet etme fonksiyonel potansiyeline sahiptir. Bu bilgilerden yola çıkarak, FCRL gen ailesi üyeleri (FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL4, FCRL5) ve ZAP70 geninin ekspresyon seviyeleri KLL hastalarında incelenerek tanı anında hastalığın prognozunun belirlenmesinde etkili olabilecek aday biyobelirteçlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Hematoloji BD. 'da Kasım 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında KLL tanısı konulan 18 yaş üstü 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların progresyon gruplarına göre sınıflandırılmasına izin veren yeni prognostik faktörler olarak FCRL gen ailesi üyeleri (FCRL1, FCRL2, FCRL3, FCRL4, FCRL5) ve ZAP70'in ekspresyon seviyeleri RT-PCR metodu kullanılarak analiz edilmiştir.

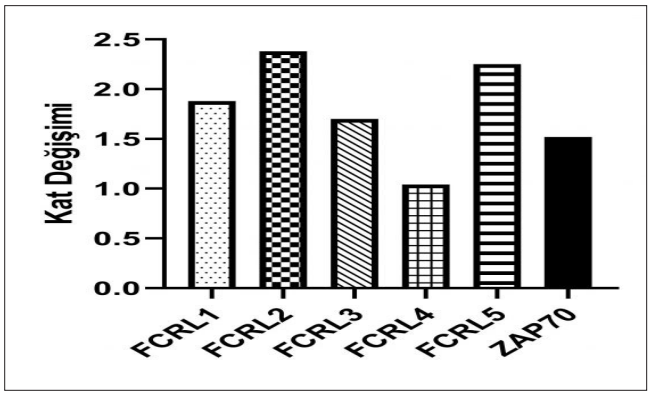
Araştırma sonucunda, FCRL2 ve FCRL5 genleri için kat değişimi 2'nin üzerinde bulunmuştur. Bu genlerin normal dokulardaki ekspresyonu incelendiğinde en çok lenf nodlarında eksprese edildiği ve her iki genin de hücre yüzey sinyalizasyonu yolağında rol aldığı bilinmektedir. Hücre yüzey sinyalizasyonunda rol oynayan bu genlerdeki ekspresyon farklılıklarının bu biyolojik süreci etkileyerek hastalığın prognozunun iyiye gitmesine sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma sonuçları ve mevcut veriler göz önüne alındığında, FCRL2 ve FCRL5 genlerinin KLL hastalığında potansiyel aday biyobelirteçler olabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, gen ekspresyonu, biyobelirteç

Kaynaklar

1. Moreno, C. Montserrat, E. 2010. 'Genetic lesions in chronic lymphocytic leukemia: what's ready for prime time use?'. Haematologic, 95, 12-15.
2. Leu CM, Davis RS, Gartland LA, Fine WD, Cooper MD 2005. FcRH1: an activation coreceptor on human B cells. Blood 105(3):1121–1126.
3. Ehrhardt GR, Davis RS, Hsu JT, Leu CM, Ehrhardt A, Cooper MD 2003. The inhibitory potential of Fc receptor homolog 4 on memory B cells. Proc Natl Acad Sci USA 100(23):13489–13494.
4. Davis RS, Wang YH, Kubagawa H, Cooper MD 2001. IdentiWcation of a family of Fc receptor homologs with preferential B cel expression. Proc Natl Acad Sci USA 98(17):9772–9777.
5. Haga CL, Ehrhardt GR, Boohaker RJ, Davis RS, Cooper MD 2007. Fc receptor-like 5 inhibits B cell activation via SHP-1 tyrosine phosphatase recruitment. Proc Natl Acad Sci USA 104(23):9770–9775.
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=accession date: 08.09.2022.



Kat değişimi grafiği

Tablo 1. Kat değişimi ve p değerleri

Gen	*Kat değişimi*	*p değeri*
FCRL1	1.88	0.169
FCRL2	2.38	0.198
FCRL3	1.70	0.427
FCRL4	1.04	0.597
FCRL5	2.25	0.133
ZAP70	1.52	0.249

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-43 Referans Numarası: 588

45 YAŞ ALTI, 45-54 YAŞ VE 55-64 YAŞ MULTİPLE MİYELOMLARIN ÖZELLİKLERİNİN VE SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Pelin Aytan[1], Mahmut Yeral[1], Ayfer Gedük[1], Ali İhsan Gemici[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Senem Maral[1], Ahmet Kürşat Güneş[1], Atakan Tekinalp[1], Utku Altar[1], Demet Çekdemir[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Can Boğa[1], Güner Hayri Özsan[1]

[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Edirne Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dışkapı Yıdırım Beyazı
[2]Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Multipl miyelom (MM), kemikte malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu serum ve/veya idrarda monoklonal protein ile karakterize kemik iliği ve ilişkili organ disfonksiyonu bulunan bir plazma hücre bozukluğudur.[1,2] MM'de terapötik gelişmeler 22'den fazla ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı ile son 15 yılda eşi görülmemiş bir hıza ulaştı. Ortanca tanı yaşı 70'tir ve miyelom hastalarının %37'si 65 yaşından küçük hastalardır. 30 yaşından küçüklerde MM nadir görülür.[2,3] Önemli oranda hastalar 65 yaşın altında olup "daha genç hastalar"dır ve bu hastalarda tedaviye bağlı toksisite etkisini en aza indirirken uzun vadeli sonuçları iyileştirmek optimal tedavi stratejisi olmalıdır.Her ne kadar güncel tedavilerle toplam sağkalım çarpıcı bir şekilde uzamış olsa da multiple myelom halen remisyon ve progresyonlarla seyreden kür edilemeyen bir kanserdir. Tedavi kararı verirken akut ve gecikmiş toksisiteler,aktif ajan seçimleri ve yaşam kalitesini dikkate almak önemlidir.Nitekim, yeni ajanların yaygın kullanımı ile örneğin proteazom inhibitörleri (PI'ler), bortezomib, ixazomib ve carfilzomib ve immünomodülatör ilaçlar (IMID'ler) talidomid, lenalidomid ve pomalidomid dahil olmak üzere toplam sağkalım 3 yıldan[4] 7-10 yıla yükseldi.[5] Monoklonal antikorların geliştirilmesi remisyon derinliği ve süresini daha da iyileştirerek terapötik silahlanmayı önemli ölçüde genişletti.[6] "Genç hastaları" tanımlamak için belirlenmiş bir yaş sınırı olmadığından 65 yaşın altındaki tüm hastaları bu grupta düşünüp 45 yaş altı, 45 yaş-54 yaş, 55 yaş-64 yaş olarak 3 alt grup olarak değerlendirdik.Çalışmamızda Türkiye'deki dokuz ayrı merkezde takip edilen tanı zamanında altmış beş yaş altında olan genç ve daha genç miyelom hastalarının klinikopatolojik özellikleri araştırılmıştır. Bu merkezlerde Ocak 2004-Aralık 2018 tarihleri arasında tanı alan 218 miyelom hastası retrospektif kesitsel çalışmaya dahil edildi.. Tanısı kesin olmayan histolojik olarak kesinleştirilmeyen, otolog kök hücre nakli yapılmamış ve 65 yaş üstü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik verileri, laboratuar ve patoloji sonuçları analiz edildi.Hastaların %53,2'si erkek, %46,78'i kadındı. Gruplar arasında tanı anındaki hemoglobin, laktat dehidrogenaz değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış ancak serum kalsiyum 45 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Plazma hücre yüzdesi, ekstramedüller tutulum, vertebroplasti öyküsü ve relaps oranında gruplar arasında farklılık yokken litik lezyonlar 45 yaş altı hastalarda daha azdı. Nakil sonrası idame tedavi, radyoterapi ve ölüm oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ikinci nakil yapılan hastalar 55-64 yaş grubunda anlamlı olarak daha az bulundu. Her 3 grupta da en sık miyelom tipi IgG Kappa idi. 45 yaş altında tanı anında evre en sık ISS evre2, 45-54 yaşta Durie-Salmon evre 3A, 55-64 yaşta ISS evre3,evre2 ve Durie salmon evre 3A %25,7,%21,8 ve %20,8 bulundu.Her 3 grup da nakil öncesi en sık 2 sıra kemoterapi almıştı. 45 yaş altı hastaların %42,6'sı nakil sırasında tam yanıt(TR), 45-54 yaşın %47,6'sı ve 55-64 yaş grubunun %46,5'i çok iyi kısmi yanıt(ÇİKY) durumundaydı. Tahmin edilen ortalama progresyonsuz ve toplam sağkalım <45 yaş, 45-54 yaş ve 55-64 yaş hastalarda sırasıyla 25 ay,29 ay,27ay ve 92,87 ve 95 aydı. Beş yıllık toplam sağkalım <45 yaş, 45-54 yaş ve 55-64 yaş hastalarda %73,3, %74,1 ve %54,7 bulundu. Kuşkusuz bizim çalışmamız her bir tedavinin etkinliğine odaklanmamış olup sonuçları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.Beş yıllık sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunmamasına rağmen 55 yaşın altındaki hastaların oranlarının daha iyi olması performanslarının daha iyi ve komorbid hastalıklarının daha az olması ile nakil öncesi kemoterapilere ve otolog nakil sırasındaki hazırlama rejimlerini daha iyi tolere etmelerine, uzun süre daha düşük tümör yüküne sahip olmalarına katkı sağlamış olabilir.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom, otolog kök hücre nakli, toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım, kemoterapi, idame

Kaynaklar

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2004;351(18):1860-1873.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-1060.
3. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy. Semin Oncol. 2016;43(6):676-681.
4. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al.Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2000; 75(9):897-901.
5. Richardson PG, Laubach JP, Munshi NC, Anderson KC. Early or delayed transplantation for multiple myeloma in the era of novel therapy: does one size fit all? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014:255-261.
6. Touzeau C, Moreau P, Dumontet C. Monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. Leukemia. 2017;31(5):1039-1047.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

SS-44 Referans Numarası: 278

PULMONER EMBOLİ HASTALARINDA TROMBO-İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER İLE HÜCRESEL İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Radhika Kulkarni[1], Mark Jaradeh[2], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]

[1]*Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa*
[2]*Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa*

Giriş: Pulmoner Emboli (PE), pulmoner arterlerde veya dallarında, akciğerlere kan akışı ve oksijen alışverişinde bozulmaya yol açan bir pıhtılaşma sorunudur. PE'de, hastalığın iyileşmesini, klinik sonuçlarını, ve genel prognozunu etkileyen sistemik bir inflamatuar yanıt ile olan ilişkisi bilinmektedir. Ancak, PE hastalarında prognostik açıdan risk faktörlerinin değerlendirilmesi için trombo-inflamatuar biyobelirteçlerin önemi konusunda bilinenler kısıtlıdır. Bu kapsamda kurumumuzda takip edilen PE hastalarında bir retrospektif analiz gerçekleştirdik.

Yöntem ve Gereçler: 418 PE hastasının retrospektif analizi yapıldı. Temel demografik özellikler, komorbiditeler ve klinik sonuçlar değerlendirildi. Tüm hastalarda, PAI-1 (ng/ml), D-Dimer (ng/ml), Faktor-XIII-A (%), CRP (ug/ml), mikropartiküller (nM), vWF (%), total protein S (%), uPA (ng/ml), TNF-a (pg/ml), B2GPI (ng/ml), fibronektin (ug/ml) ve Peak Trombin (nM) duzeyleri farkli ELISA yontemleriyle analiz edildi. Nötrofil-lenfosit (NLR), trombosit-lenfosit (PLR), ve trombosit-hemoglobin (PLT:HGB) oranları gibi hücresel inflamasyon göstergelerini hesaplamak için tam kan sayımı verileri kullanıldı.

Bulgular: İki kohort arasında, demografik özellikler veya komorbiditeler açısından bir farklılık saptanmadı. Akut PE hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla NLR, PLR ve PLT:HGB oranları yüksek saptandı (Şekil 1). Akut PE hastalarında, mikropartiküller, vWF, CRP, D-Dimer, PAI-1, uPA ve TNF-a düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek, Faktör XIIIa düzeylerinin ise sağlıklı kontrollere kıyasla düsük olduğu görüldü (Şekil 2).

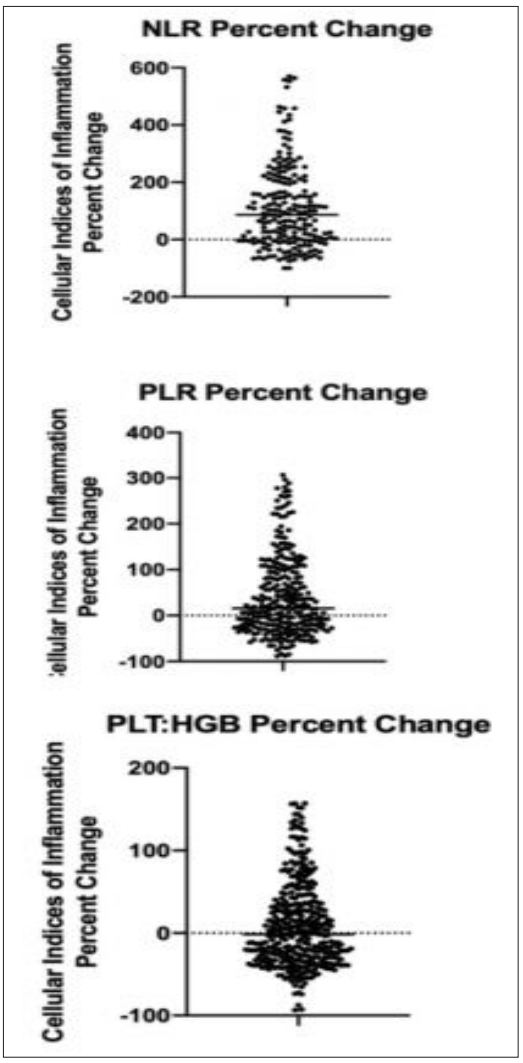
Sonuç: Çalısmamızda, PE hastalarında trombo-inflamatuar belirteçler ve hücresel inflamasyon göstergeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptandı. Bu bulgular, PE ile ilişkili trombo-inflamatuar durumun önemini vurgulamaktadır. Faktör XIIIa, verileri daha geniş bir hasta grubunda çalışmayı gerektirmektedir

Anahtar kelimeler: Trombo-inflamatuar biyobelirteçler, Hücresel inflamasyon göstergeleri, Akut pulmoner emboli.

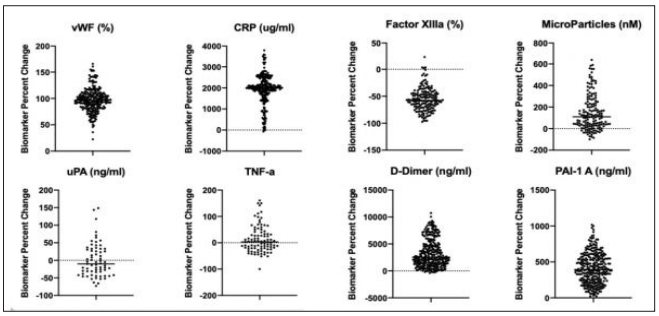
Kaynaklar

1- Bao, K., Huang, H., Huang, G. et al. Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure. BMC Cardiovasc Disord 21, 618 (2021).

2- Slajus B, Brailovsky Y, Darwish I, et al: Utility of Blood Cellular Indices in the Risk Stratification of Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec;27:10760296211052292.



Şekil 1



Şekil 2

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-45 Referans Numarası: 600

FOLİKÜLER LENFOMADA F18 FDG PET/BT: METABOLİK PARAMETRELERİN PROGNOSTİK ROLÜ VAR MI?

Hülya Seymen[1], Zelal Şahin Tırnova[1], Ebru Pekgüç[2], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Olga Meltem Akay[1], Arzu Baygül[1], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]*Koç Üniversitesi Hastanesi*
[2]*Amerikan Hastanesi*

Giriş ve Amaç: Foliküler lenfoma (FL)'da risk değerlendirme için sıklıkla FLIPI, FLIPI2, M7-FLIPI ve PRIMA-PI kullanılır. Bu indeksler, FL gelişimini etkileyen biyolojik verileri içermezler ve hastalarda gözlenen sağkalım farklılıklarını açıklamada, yüksek riskli hastaları seçmede, tedavi başarısını öngörmede tek başlarına yetersizdirler. Tümör yükünü tahmin edemezler. Dolayısıyla FL'da tümör yükünün net olarak belirlenmesine, tedavi

yanıtının erken ve doğru olarak değerlendirilmesine ve yeni prognostik faktörlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Flor-18 florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (F-18 FDG PET/BT), FL'da evreleme (bazal PET, bPET), kemosensitivite (interim PET, iPET), tedavi yanıtı (tedavi sonu PET, ePET) ve yeniden evrelemede kullanılan yüksek sensitivite ve doğruluğa sahip noninvazif metabolik görüntüleme yöntemidir.

Thieblemont ve arkadaşları, diffüz büyük B hücreli lenfomada tümör yükü ve hastalığın yayılımını yansıtan metabolik tümör volümü (MTV) ve en uzak iki lezyon arasındaki mesafe (Dmax) saptanarak elde edilen PET parametrelerinin bazal risk belirlemede ümit verici olduğunu saptanmışlardır (1).

Trotman ve arkadaşları, FL'da immünokemoterapi sonrası FDG PET bulgularının güçlü bir prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (2). Folikuler lenfomada ePET prognostik anlama sahiptir. Ancak tedavi öncesi tümör yükü ile prognoz arasındaki ilişki henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmada, yeni tanı almış FL'lı hastalarda bazal maksimum standart uptake değeri (SUVmax), MTV, total lezyon glikolizisi (TLG), Dmax değerlerinin prediktif etkisi ve mevcut prognostik faktörler ile ilişkisi araştırıldı.

Hastalar ve Metod: 2010-2022 yılları arasında FL tanısı alan medyan yaş 58, 16'sı (%47,1) erkek, 18'i (%52.9) kadın olmak üzere toplam 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümünün bPET tetkiki mevcuttu. PET/BT imajları tekrar değerlendirildi. Bazal SUVmax, MTV, TLG, Dmax bulguları kaydedildi. Hastaların klinik (yaş, cinsiyet, ECOG, Ann Arbor evre, histolojik evre, FLIPI, B semptomu, kemik iliği tutulumu ve kitlesel hastalık varlığı, uygulanan tedaviler) ve laboratuvar (hemogram, LDH, albumin, B2 mikroglobulin) parametreleri tıbbi kayıtlardan elde edildi.

PET/BT tekniği: En az 4-6 saat açlık sonrası kan glukoz düzeyi <200 mg/dl iken 4.44-5.55 MBq/kg F18 FDG intravenöz olarak verildi. Görüntülemeden 1 saat önce gerekli hidrasyon sağlandı. PET/BT görüntüleme FDG enjeksiyonundan yaklaşık 1 saat sonra gerçekleştirildi. SUVmax, MTV, TLG ve Dmax değerleri hesaplandı.

Bulgular: Ortalama Dmax 558.448mm, TLG 3321.233, SUVmax 14.525, MTV 771.094 olarak hesaplandı. FLIPI ile Dmax ($p<0.05$), MTV ve TLG ($p<0.01$, $p<0.01$) arasında korelasyon saptandı. MTV ve TLG ile B2 mikroglobulin arasında pozitif ($p<0.01$; $p<0.01$) korelasyon mevcuttu. Diğer klinik ve laboratuvar parametreler ile SUVmax, MTV, TLG ve Dmax arasında korelasyon saptanmadı. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 95 ay, medyan genel sağkalım (OS) ise 118 ay olarak saptandı. SUVmax, MTV, TLG ve Dmax değerleri ile PFS veya OS arasında ilişki görülmedi.

Sonuç: Lenfomalı hastaların değerlendirilmesi ve yönetiminde PET/BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda Dmax, MTV, TLG değerleri ile FLIPI arasında; MTV ve TLG değerleri ile B2 mikroglobulin arasında korelasyon tespit edildi, ancak sağkalım süresi ile ilişki gösterilemedi. POD24 ile PET metabolik parametreler arasında ilişki saptanmadı. Hasta sayımızın artırılması ile bu parametrelerin prognostik değerinin daha iyi ortaya konulacağını düşünmekteyiz. Dmax, FL'da ümit verici prognostik bir parametre olarak görülmektedir ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımında kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak kuşkusuz çok merkezli, geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Foliküler lenfoma, FDG PET-CT, metabolik tümör volümü, tümör lezyon glikolizisi, Dmax, SUVmax

Kaynaklar

1- Nicolò Capobianco, Michel A. Meignan, Anne-Segolene Cottereau, Laetitia Vercellino, Ludovic Sibille, Bruce Spottiswoode, Sven Zuehlsdorff, Olivier Casasnovas, Catherine Thieblemont and Irene Buvat. Deep learning FDG uptake classification enables total metabolic tumor volume estimation in diffuse large B-cell lymphoma Journal of Nuclear Medicine June 2020, jnumed.120.242412.

2- Judith Trotman, Marion Fournier, Thierry Lamy, John Francis Seymour, Anne Sonet, Andrea Janikova, Ofer Shpilberg, Emmanuel Gyan, Hervé Tilly, Jane Estell, Cecily Forsyth, Didier Decaudin, Bettina Fabiani, Jean Gabarre, Bruno Salles, Eric Van Den Neste, Danielle Canioni, Etienne Garin, Michael Fulham, Thierry Vander Borght, Gilles Salles. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. J Clin Oncol. 2011 Aug 10;29(23):3194-200.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-46 Referans Numarası: 542

FEBRİL NÖTROPENİDE GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONUÇLARIMIZ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şerife Şebnem Önen Göktepe[1], İlke Baş[1], Nihal Karadaş[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi

Giriş: Febril nötropeni yönetimi, immünsuprese çocuklarda hayati tehdit eden enfeksiyon varlığında klinisyenler için çoğu zaman zorlayıcı olabilmektedir. Doğru zamanda doğru ilacın seçimi ile geniş spektrumlu antibiyotikler çoğu enfeksiyonla mücadelede etkili olsa de hastaların derin nötropeni döneminde immün sistemin granülosit süspansiyonları ile yükseltilmesi bir diğer seçenek olabilir. Bu çalışmada granülosit süspansiyonlarının febril nötropenideki yeri ve etkinliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmaya 2016-2018 yılları arasında Ege Üniversitesi hastanesi çocuk kliniğinde tedavi alan 23 nötropenik olgu dahil edilmiştir. Hastaların 15'i kız, 8'i erkek idi. Medyan yaş 11 yıl (min 1- max 18 yaş) idi. Hastaların 5'i AML, 4'ü ALL, 4'ü aplastik anemi, 3'ü immün yetmezlik (2 hasta kronik granülamatöz hastalık ve 1 hasta CVID), 1'i infant lösemi, 1'i burkitt lenfoma, 1'i karaciğer nakilli hepatoblastom, 1'i konjenital amegaryositik trombositopeni tanılı idi. Bu hastaların 8'ine HSCT sonrası granülosit süspansiyonu verildi. Lösemi hastalarının 3'ünün (2'si AML, 1'i ALL) relaps tedavisi sonrası granülosit süspansiyonuna ihtiyacı oldu. Hastaların 8 tanesi indüksiyon sırasında, 4 tanesi relaps tedavi sonrasında, 8 tanesi KIT sonrası granülosit aldı. Diğer hastalar primer immun yetmezlik tanılı idi. Hastalarda tanımlanan enfeksiyonlar; pnömoni (n=9), kateter enfeksiyonu (n=6), septik emboli (skrotum ve mandibula, n=2), mukormikozis (n=1), enterokolit (n=2), hepatik kandidiazis (n=1) idi. Saptanan mikroorganizmalar, aspergillus (n=4), pseudomonas (n=4), acinetobacter (n=2), klebsiella (n=3), koagülaz negatif stafilokok (n=3), CMV (n=2), S. maltophilia (n=2), EBV (n=1), rhinovirüs (n=1), E. coli (n=1), enterococcus (n=1) idi.

Hastalarda granülosit süspansiyonu öncesi absolü nötrofil sayısı (ANS) medyan 20/mm3 idi. Granülosit süspansiyonu öncesi hastaların ANS değerinin 500/mm3'ten az olduğu gün medyan 10, 100/mm3'ten az olduğu medyan 15 gündü. Hastaların granülosit ihtiyacı febril nötropeni dönemlerinin medyan 13. gününde oldu. Hastalara en az 1 defa, en fazla 25 defa granulosit süspansiyonu verildi. Minimum 12 saat arayla, maksimum gün aşırı verildi. Hastalara medyan 200 ml ürün verildiğinde, ürün miktarındaki nötrofil sayısı medyan 95315/mm3, hastanın ANS medyan 350/mm3 (min 10, max 15040/mm3) olduğu görüldü. Hastalarda en fazla ANS değerinin 4. seans sonrası olduğu (medyan 465/mm3) olduğu gözlendi. 23 hastanın 16'sı eksitus oldu. 4 hastanın exitus nedeni primer hastalığı iken 12'si septik şok nedeniyle kaybedildi. Granülosit süspansiyonu sonrası 11 hastanın enfeksiyonu kontrol altına alınabildi. Hastaların %47,8 (n=11)'sine granülosit infüzyonu yoğun bakım yatışı sırasında verilirken, %52,2 (n=12)'sine servis yatışında başlanıldı. Serviste granülosit alan 6 hasta sırasıyla 1, 2, 8, 30, 30 ve 33. gün sonra yoğun bakıma devredildi. Yoğun bakımda granülosit alan 3 hasta servise çıktı. Serviste granülosit alan 5 hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmadı.

Tartışma: Hastalarımızın eksitus oranı %69,5 (16/23) saptanmış olmasına rağmen ciddi mortalite riski olan bu hasta grubunda hayatı tehdit eden enfeksiyonların %47,8'i kontrol altına alınabilmiştir. Hastaların febril nötropeni dönemlerinin medyan 13. gününde granülosit süspansiyonu verilmesine karar verilmiş olup bu sonuçlar ışığında daha erken verilme kararı alınabilir. Hastaların %21,7 (n=5)'sinin granülosit transfüzyonu serviste verilmiş ve belki de yoğun bakım ihtiyacı ortadan kaldırılmış olabilir. Çok merkezli, geniş serili çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte deneyimli ekiplerle derin nötropeni varlığında, hayati tehdit eden enfeksiyonların kontrolünde granülosit süspansiyonları tedavide immün destekleyici olarak tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: granülosit transfüzyonu, febril nötropeni yönetimi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-47 Referans Numarası: 268

EDİNSEL APLASTİK ANEMİ HASTALARINDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAĞI OLARAK KEMİK İLİĞİ VE PERİFERİK KANIN KARŞILAŞTIRILMASI

Serhat Çelik[1,2], Muzaffer Keklik[2], Ali Ünal[2], Leylagül Kaynar[2,3]

[1]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[3]Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Aplastik anemi(AA), anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmaksızın hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idiyopatik/idosenkratik veya kalıtsal bir kemik iliği yetmezliği hastalığıdır. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT), AA'da küratif tedavi seçeneğidir. Daha düşük graft versus host hastalığı (GVHH) ve daha yüksek genel sağkalım (GS) sağladığı için kemik iliği (Kİ) kaynaklı kök hücrelerin kullanılması önerilse de periferik kan (PK) kaynaklı kök hücreler ile daha hızlı engraftman ve daha düşük graft yetmezliği olabilmektedir.

Amacımız, Kİ ve PK kaynaklı kök hücreler ile AKİT yapılan edinsel AA hastalarımızı özellikle GS, engratman günleri, hastalıksız sağkalım ve GVHH açısından karşılaştırmaktır.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Ünitesi'nde Ocak 2010 ile Ocak 2021 tarihleri arasında AKİT yapılan 39 edinsel AA hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların 21 (%53.8)'i Kİ, 18 (%46.2)'ine PK kaynaklı nakil yapıldı. Genel sağkalım(GS) nakil gününden ölüm gününe kadar olan süre olarak hesaplandı. GS olasılığını hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Kİ kaynaklı AKİT yapılanların ortanca yaşı 23 (18-53) iken PK grubunun 33 (18-58) idi (p=0.04), diğer demografik veriler Tablo-1'de özetlendi. Kİ grubunda nötrofil ve platelet engraftman günleri anlamlı olarak daha uzundu (nötrofil: 27 (21-37) güne karşı 16.5 (12-38) gün; platelet: 25 (15-40) güne karşı 14.5 (9-28) gün) (p <0.001). Akut GVHH, Kİ grubunda PK grubuna göre daha azdı (%33.3 (n=7)'ye karşı %44.4 (n=8)), kronik GVHH de ise bu fark daha belirgin olarak gözlendi (%14.3 (n=3)'e karşı %38.8 (n=7)) (p değerleri sırasıyla 0.48, 0.08). AKİT sonrası CMV, Kİ grubunda %52.3(n=11) hastada gözlenirken PK grubunda %83.3 (n=15) olarak gözlendi (p=0.051) (Tablo-2).

Hastaların ortanca takip süresi 43.3 (3.81 -140.8) aydır. Genel sağkalım Kİ grubunda 95.03 ± 11.96 (%95 CI: 71.57 – 118.48) ay iken PK'da 118.15 ± 11.92 (%95 CI: 94.76 – 141.28) aydır (p=0.59) (Resim-1). On yıllık sağkalım Kİ grubunda %69.1 iken PK'da %77.8 idi (Tablo-3). Hastalıksız sağkalım ise Kİ grubunda 89.8 ± 12.3 (%95 CI: 65.62 – 114.03) ay iken PK'da 110.70 ± 13.26 (%95 CI: 84.7 – 136.7) aydır (p=0.67) (Resim-2).

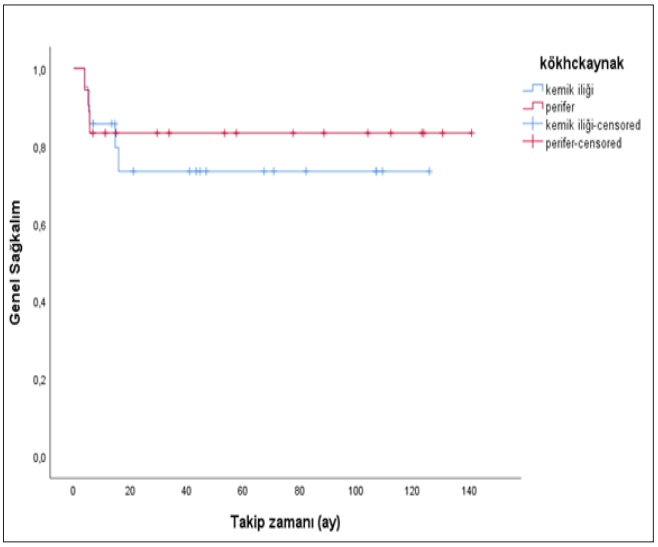
Tartışma: Kİ ve PK'yı karşılaştıran CIBMTR verilerinde 692 hasta değerlendirilmiş ve sadece 20 yaş altında olanlarda Kİ'nin, GS açısından daha iyi olduğu gözlenmiştir. PK'da GVHH oranları yüksek olup greft kaybı avantajı olmadığından Kİ kullanılması önerilmiştir (1). Bacigalupo ve arkadaşları, 1886 AA hastasını değerlendirdi. Tüm gruplarda Kİ'nin PK'ya göre GS'de daha üstün olduğu gözlendi (2). Ayrıca verilerin alındığı merkezler PK kullanımına göre dört gruba ayrılmış; %0, %1-25, %26-50 ve %51-100. GS açısından en iyi grubun PK kullanımı olmayan %0, en kötü grubun ise PK en fazla kullanılanda (%51-100) olduğu gözlenmiş. Kumar ve arkadaşları da farklı ekonomik bölgelerden 2374 hastayı Kİ ve PK kök hücre açısından değerlendirmiş (3). Ülkeler yüksek gelirli, yüksek orta gelirli, düşük orta gelirli ve düşük gelirli olarak ayrılmış. Yüksek gelirli ülkelerde GS açısından, Kİ PK'ya göre üstün gözlenmiş ancak orta gelirli ülkelerde bu fark gözlenmemiş. Türkiye yüksek-orta gelirli ülkeler içerisine alınmış. Çalışmamızda da Kİ ve PK arasında sağkalım açısından fark gözlenmedi. Türkiye'den yapılan bir çalışmada PK kaynaklı kök hücre kullanılarak 27 erişkin AA hastası değerlendirilmiş (4). GS 10 yıllık %89 olarak gözlenmiş, çalışmamızda ise bu oran %77.8 idi.

Sonuç: AA'da Kİ ve PK'yı karşılaştıran birçok gözlemsel çalışmada GS açısından Kİ daha üstün bulunmuştur. Çalışmamızda GS açısından her iki grupta fark gözlenmedi ve engraftman süreleri Kİ grubunda daha uzundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre PK kaynaklı kök hücreler ile AKİT'in Kİ'ne göre uygun bir alternatif olduğu gözlenmektedir.

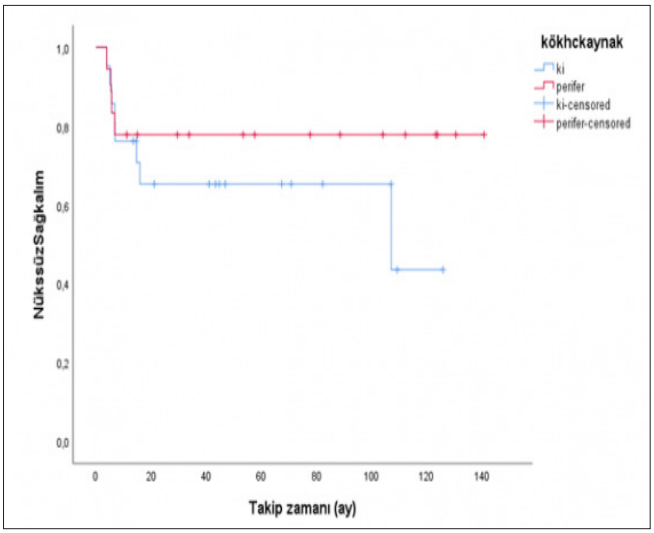
Anahtar kelimeler: aplastik anemi, kemik iliği, periferik kan

Kaynaklar

1. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. Blood. 2007;110(4):1397-400.
2. Bacigalupo, Andrea, et al. "Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups." haematologica 97.8 (2012): 1142.
3. Kumar, Rajat, et al. "Comparing outcomes with bone marrow or peripheral blood stem cells as graft source for matched sibling transplants in severe aplastic anemia across different economic regions." Biology of Blood and Marrow Transplantation 22.5 (2016): 932-940.
4. Aladag, Elifcan, et al. "Long-term results of allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia." Transfusion and Apheresis Science 60.2 (2021): 103050.



Resim 1. Allojeneik Hermatopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Sağkalım Eğrileri



Resim 2. Allojeneik Hermatopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Hastalıksız Sağkalım Eğrileri

Tablo 1. Allojeneik Hermatopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Demografik Verileri

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Alıcı Yaş	23 (18-53)	33 (18-58)	**0,009**
Verici Yaş	27 (18-55)	31 (19-65)	0,17
Alıcı Cinsiyet, Kadın (n,%)	8, 38	7, 38.8	1
Erkek (n,%)	13, 62	11, 61.2	
Verici Cinsiyet, Kadın (n,%)	9, 42.8	7, 38.8	1
Erkek (n,%)	12, 57.2	11, 61.2	
Cinsiyet yüksek risk	4, 19	4, 22.2	1
AA tip SAA	14, 66.4	13, 72.2	0,74
VSAA	7, 33.3	5, 27.8	
PNH klonu	5, 23.8	-	-
Komorbidite	1, 4.8	2, 11.1	0,59
Nakil öncesi tedavi (n,%)	9, 42.8	10, 55.5	0,64
Upfront	3, 14.3	2, 11.1	
CSA	8, 38	4, 22.2	
CSA+ ATG	1, 4.8	2, 11.1	
CSA + ATG + Eltrombopag			
Alıcı CMV (n,%)	20,95.2	16, 88.8	0,59
Verici CMV (n,%)	21, 100	15, 83.3	0,59

Tablo 2. Allojeneik Hermatopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Nakil Sonuçları

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Nakil uyum			
Tam uyumlu	21, 100	14, 77.8	**0.04**
Haploidentik	-	4, 22.2	
WBC engraftmanı (gün)	27 (21-37)	16.5 (12-38)	**<0.001**
PLT engraftmanı (gün)	25 (15-40)	14.5 (9-28)	**<0.001**
Kök hc miktarı	2.43 (1.6 – 3.95)	7.35 (6.1 – 14.66)	**<0.001**
Hazırlık rejimleri			
ATG+Cyc	10, 47.6	11, 61.2	
ATG+Cyc+Flu	10, 47.6	15, 83.3	
ATG+Cyc+Flu+TBI	1, 11.1	-	0.25
ATG+TiotepaMelf+Flu	-	1, 14.3	
Akut GVHD	7, 33.3	8, 44.4	0.48
Cilt	4, 57.1	4, 50	
KC	3, 42.9	4, 50	0.47
Evre 2	7, 100	6, 75	
3	-	2, 25	
Kronik GVHD	3, 14.3	7, 38.8	
Cilt	2, 66.7	3, 42.9	0.08
KC	1, 33.3	4, 57.1	
Evre 2	7, 100	4, 57.1	1.0
3	-	3, 42.9	
GVHD tedavisi steroid refrakterlik (n,%)	2, 9.5	5, 27.7	0,37
CMV (n,%)	11, 52.3	15, 83.3	**0.051**
BK (n,%)	3, 14.3	1, 5.5	0.6
Kimerizm kaybı (n,%)	4, 19	2, 11.1	0,67
Exitus (n,%)	6, 28.5	4, 22.2	
Enfeksiyon	2	-	
GVHD	-	1	0,65
Graft failure	3	3	
VOD	1	-	
Nüks (n,%)	4, 19	1, 5.5	0.35
Nakil sonrası yanıt (n,%)			
CR	13, 62	14, 77.8	0.4
PR	2, 9.5	2, 11.1	
SD	6, 28.5	2, 11.1	

Tablo 3. Allojeneik Hermatopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Aplastik Anemi Hastalarında Kök Hücre Kaynaklarının Sağkalım Sonuçları

	Kemik iliği kaynaklı (n=21)	Periferik kan kaynaklı (n=18)	p
Genel sağkalım (ay)	89.82 ± 12.3 (%95 CI: 65.62 – 114.03)	110.70 ± 13.26 (%95 CI: 84.7 – 136.7)	0.67
6 aylık	%85.7	%83.3	
1 yıllık	%80.7	%77.8	
2 yıllık	%69.1	%77.8	
5 yıllık	%69.1	%77.8	
10 yıllık	%69.1	%77.8	
Hastalıksız sağkalım (ay)	95.03 ± 11.96 (%95 CI: 71.57 – 118.48)	118.15 ± 11.92 (%95 CI: 94.76 – 141.28)	0.59
3 aylık	% 95.2	% 94.4	
6 aylık	% 85.7	% 83.3	
1 yıllık	% 76.2	% 77.8	
2 yıllık	% 65.3	% 77.8	

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-48 Referans Numarası: 472

RELAPS/REFRAKTER LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bülent Karakaya[1], Hülya Yılmaz[1], Gül Yavuz Ermiş[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Pervin Topçuoğlu[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), nüks yaşayan veya çoklu kemoterapi rejimlerinden sonra kemorefrakter olan hastalarda potansiyel olarak iyileştirici bir seçenek olarak kabul edilir. Sağkalımın tümörsüz greftlerin kullanımına ve ayrıca greft versus lenfoma etkisi olarak bilinen potansiyel bir allojenik etkiye dayandığı düşünülmektedir(1). Çalışmamızda kliniğimizde Lenfoproliferatif hastalık (LPH) tanısı ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1996 ve 2020 yılları arasında ardışık allo-HKHN yapılan LPH tanılı 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak veri tabanımızdan incelenmiştir. 49 hasta Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), 27 hasta Hodgkin Lenfoma (HL) tanılıydı. Hastalık davranış paternleri gözetilerek NHL tanılı hastalar: Agresif B, İndolan B ve T Hücreli NHL olarak gruplandırıldı. Oluşturulan 4 grubun demografik verileri, nakil özellikleri, nakil sonrası ilerlemesiz (İSK) ve genel sağkalım (GSK) oranları gibi parametreler değerlendirilmiştir. Veriler SPSS v.25.0 kullanılarak analiz edildi."p" değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalar ve Özellikleri: Nakil sonrası ortanca takip süresi 8,1 ay (aralık: 0,3- 210,6 ay) olan 76 hastanın demografik ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. NHL'da HL grubuna oranla erkek cinsiyet baskınlığı vardı. (p<0,05). HL grubunun büyük bir kısmı nakile stabil/aktif hastalıkla girdi ve diğer lenfomalara oranla daha sık akraba dışı verici kullanılmıştı (p=0,004). İndolan B NHL ve HL gruplarında çoğunlukla indirgenmiş yoğunlukta rejim kullanıldı. Miyeloablatif rejim en sık T NHL grubunda idi.

Bulgular: Nakil sonrası yanıt oranı T NHL'de en yüksek, HL'de en düşüktü. T NHL grubunun tamamı kısmi ve üstü yanıt elde etti. HL grubuna göre istatistiksel anlamlıydı (p=0,014). Stabil/aktif hastalığın remisyona girme oranı İndolan B NHL'de en düşük, T NHL'de en yüksekti. Engraftman süreleri tüm gruplarda benzerdi. Akut GvHH sıklığı T NHL'de en düşük oranda olup, agresif B NHL (p=0,011) ve HL grubu (p=0,03) ile karşılaştırıldığında anlamlıydı. Kronik GvHH tüm gruplarda benzerdi. Relaps en düşük İndolan

B NHL'de, en yüksek HL'deydi. Agresif B ve T Lenfomalarda benzerdi. Transplant ilişkili ölüm tüm gruplarda benzerdi.

NHL grubunda ortanca İSK'ya ulaşılamadı. HL grubunda 12,2 ay idi. Alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,33) (şekil 1). 2 yıllık İSK, HL'de NHL alt gruplarına göre kısaydı (tablo 2). Tek değişkenli analizde: Nakilde stabil/aktif hastalık durumu, kök hücre kaynağı (kemik iliği) ve transplantasyon yanıtsızlığının relaps riskini artırdığı; çok değişkenli analizde ise: Nakilde stabil/aktif hastalık durumu, kök hücre kaynağı, nötrofil engraftman süresindeki artışın relaps riskini artırdığı; erkek cinsiyet, yaş, kronik GvHH, OPKHN geçmişi ve trombosit engraftman süresindeki artışın ise relaps riskini azalttığı saptandı.

Ortanca GSK, NHL (8,1 ay) ve HL (7,4 ay) gruplarında benzerdi (p=0,81). Alt gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,47), (şekil 1), (tablo 2). Tek değişkenli analizde: Nakilde stabil/aktif hastalık, akraba dışı verici, primer greft yetmezliği, akut GvHH; çok değişkenli analizde ise: Yaş, akut GvHH, CMV reaktivasyonu ve relapsın ölüm riskini artırdığı görüldü.

Sonuç ve Tartışma: Stabil/aktif hastalıkla nakile giren T NHL'de, indolan NHL'ye göre nakil sonrası toplam yanıt oranları daha fazla idi. Bu grupta çoğunlukla myeloablatif hazırlık rejimi kullanılmıştı; sonucun rejim etkisi olduğu düşüncesindeyiz. Akut GvHH, İndolan, agresif NHL ve HL'de T NHL'ye göre daha sıktı. Akut GvHH sıklığındaki bu fark önceki tedavi veya hazırlık rejimi yoğunluğu ile ilişkili olabilir. Kronik GvHH sıklığı ise tüm gruplarda benzerdi. İlerlemesiz ve genel sağkalım HL'da diğer lenfomalara göre azalmış olsa da, bu sonuçların daha geniş hasta serilerinde yeniden analiz edilmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, Lenfoma, T NHL

Kaynaklar

1. Jeon, YW., et al. Risk factors predicting graft-versus-host disease and relapse-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol. 2019 Jul;98(7):1743-1753.

Tablo 2. Gruplarda İSK ve GSK oranları

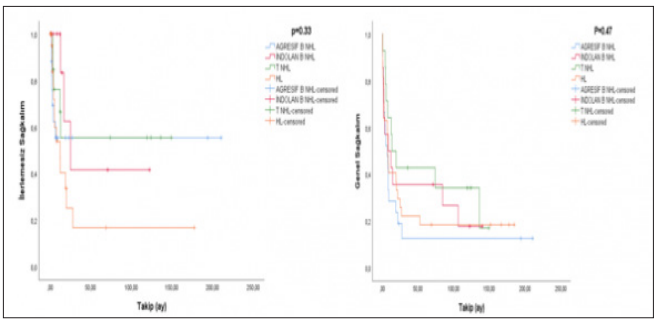
İSK (% ± standart sapma)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
2 yıl	55,5 ± 12,7	62,5 ± 21,3	55,5 ± 15,3	25,3 ± 11,5
GSK (% ± standart sapma)				
2 yıl	19 ± 8,6	35,7 ± 12,8	42,9 ± 13,2	29,6 ± 8,8
5 yıl	12,7 ± 7,7	35,7 ± 12,8	42,9 ± 13,2	18,5 ± 7,5

Tablo 1. Demografik ve nakil özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar: n:76	Agresif B NHL (grup 1) n:21	İndolan B NHL (grup 2) n:14	T NHL (Grup 3) n:14	HL (Grup 4) n:27
Ortanca yaş, yıl (aralık)	39,5 (18-65)	40 (22-61)	45 (37-63)	50,5 (19-65)	27 (18-59)
Cinsiyet, Kadın (n, %)	27 (35,5)	3 (14,3)	3 (21,4)	4 (28,6)	17 (63)
Nakilde hastalık durumu, stabil/aktif (n, %)	52 (68,4)	13 (61,9)	7 (50)	9 (64,3)	23 (85,2)
Verici Tipi (AV) (n, %)	59 (77,6)	18 (85,7)	12 (85,7)	13 (92,9)	16 (59,3)
Hazırlama rejimi, miyeloablatif (n, %)	34 (44,7)	11 (52,4)	4 (28,6)	12 (85,7)	7 (25,9)
Kök hc kaynağı (PK) (n, %) (1 cord kanı kayıp veri yapıldı)	70/75 (92,1)	20 (95,2)	13 (92,9)	14 (100)	23 (88,5)
TBI Kullanımı (n, %)	29 (38,2)	8 (38,1)	8 (57,1)	9 (64,3)	4 (14,8)
OPKHN (n, %)	40 (52,6)	14 (66,7)	1 (7,1)	5 (35,7)	20 (74,1)
Tandem nakil (n, %)	12 (15,8)	4 (19)	1 (7,1)	2 (14,3)	5 (18,5)
OPKHN-AlloHKHN arası, 12 ay altı (n, %)	19/40 (47,5)	8/14 (57,1)	1/1 (100)	3/5 (60)	7/20 (35)
Transplant yanıtı, kısmi ve üstü (n, %)	46/60 (76,7)	14/17 (77,8)	8/10 (80)	12/12 (100)	12/20 (60)
Stabil/aktif hastalığı remisyona giren (n, %)	22/60 (36,7)	6/18 (33,3)	1/10 (10)	7/12 (58,3)	8/20 (40)
Nötrofil Engraftmanı, ortanca (gün) (aralık)	14 (5-23)	13,5 (10-22)	14 (5-20)	13 (8-23)	15 (10-21)
Trombosit Engraftmanı, ortanca (gün) (aralık)	13 (7-38)	13 (8-21)	15,5 (7-38)	11,5 (9-21)	13 (9-37)
Primer greft yetmezliği (n, %)	26 (34,2)	9 (42,9)	6 (42,9)	2 (14,3)	9 (33,3)
Transplant ilişkili ölüm (n, %)	30/68 (44,1)	10/20 (50)	6/11 (54,5)	5/13 (38,5)	9/24 (37,5)
Akut GvHH (n, %)	32/68 (47,1)	11/18 (61,1)	7 (50)	2/13 (15,4)	12/23 (52,2)
Kronik GvHH (n, %)	34/52 (65,4)	8/14 (57,1)	5/9 (55,6)	9/12 (75)	12/17 (70,6)
CMV reaktivasyonu (n, %)	41 (53,9)	13 (61,9)	7 (50)	6 (42,9)	15 (55,6)
Relaps (n, %)	28/66 (42,4)	7/19 (36,8)	3/10 (30)	5/13 (38,5)	13/24 (54,2)
Exitus (n, %)	61 (80,3)	18 (85,7)	11 (78,6)	10 (71,4)	22 (81,5)
Exitus nedeni, Hastalık (n, %)	20/58 (34,5)	7/17 (41,2)	1/11 (9,1)	2/9 (22,2)	10/21 (47,6)
10 yıldan uzun yaşayan (n, %)	11 (14,4)	2 (9,5)	2 (14,2)	3 (27,2)	4 (21,4)
10 yıldan uzun hastalıksız yaşayan (n, %)	7 (9,2)	2 (9,5)	1 (7,1)	3 (21,4)	1 (3,7)

NHL: Non-Hodgkin Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, AV: Akraba verici, PK: Periferik kan, OPKHN: Otolog periferik kök hücre nakli, GvHH: Graft versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirus

***Agresif B NHL (grup 1)**: Büyük B Hücreli Lenfomalar (13), Burkitt Lenfoma (2), B-Lenfoblastik Lenfoma (1), Mantle hücreli Lenfoma (4), B Hücreli Prolenfositik Lösemi (1); ***İndolan B NHL (grup 2)**: KLL/SLL (10), Foliküler Lenfoma (4); ***T NHL (grup 3)**: 14 (T-Lenfoblastik Lenfoma (4), NK Hücreli Lösemi (1), MF/SS (1))



Şekil 1. İlerlemesiz ve Genel Sağkalım

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-49 Referans Numarası: 519

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KIDNEY INJURY MOLECULE-1(KIM-1)'İN BÖBREK HASARINI TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ

Kamil Uğur Şanal[1], Hüseyin Tokgöz[2], Abdullah Yazar[1], İbrahim Kılınç[3], Ayşe Şimşek[2], Ümran Çalışkan[4]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakultesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakultesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilimdalı
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakultesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı
[4]Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

Giriş: Akut lenfoblastik lösemili hastalarda kullanılan antikanser tedaviler pek çok potansiyel yan etkilere sahiptir ve bunlardan önemli biri de nefrotoksititedir. Geçtiğimiz yıllarda nefrotoksititenin tespiti için yeni belirteçler tanımlanmıştır ve Kıdney Injury Molecule-1(KIM-1) bunlardan biridir. KIM-1, renal tübüler hasar sonrası idrara geçen bir tip 1 transmebran glikoproteindir. Biz bu çalışmada, ALL hastalarında idrar KIM-1'in böbrek hasarını göstermede invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamayı hedefledik.

Metod: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalında son 5 yıl içerisinde ALL tanısı alan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu yaşları uyumlu çocuklardan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de herhangi bir enfeksiyon veya üriner sistem anomalisi bulunmamaktaydı. İdrar KIM-1 değerlerini tespit etmek için hasta ve kontrol grubunun idrar örnekleri toplandı. İdrar KIM-1 değerleri ELİSA kiti ile ölçüldü ve ardından standardizasyon için idrar kreatinin değerine oranlandı.

Sonuçlar: Çalışmaya ALL tanısı olan 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubu 48 hastadan oluşmaktaydı. Ortanca KIM-1 değeri hasta grubunda (31,76 ng/g-kreatinin) kontrol grubuna (16,08ng/g-kreatinin) göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Çalışmamız esnasında nefrotoksik antibiyotik (amfoterisin-b, amikasin, asiklovir, kolistin) alan hastalarımızı da analiz ettik, nefrotoksik antibiyotik alımı ve idrar KIM-1 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aynı zamanda idrar örneklerinin toplanmasından önceki bir ay içerisinde veya herhangi bir zamanda nefrotoksik antibiyotik tedavisi alımı açısından karşılaştırdık ve idrar KIM-1 değeri açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma süresi boyunca hastalarımızın hiçbirinde böbrek yetmezliği gelişmedi.

Hastalarımızda uzun dönem izlemde, belirgin hematüri veya proteinüri olmamasına rağmen idrar KIM-1 değerlerinin yüksek olması, idrar KIM-1'in renal hasarı erken dönemde gösterebilen, güvenilir, noninvaziv ve gelecek vaat eden bir böbrek hasarı belirteci olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: ALL, lösemi, metotreksat, böbrek hasarı, böbrek yetmezliği, KIM-1

Kaynaklar

LATOCH, E., KONOŃCZUK, K., TARANTA-JANUSZ, K., MUSZYŃSKA-ROSŁAN, K., SZYMCZAK, E., WASILEWSKA, A. & KRAWCZUK-RYBAK, M. 2020. Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. Cancer Chemother Pharmacol, 86, 741-749.

Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2006 Feb;290(2):F517-29.

Rosner MH. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. Adv Clin Chem. 2009;49:73-97

Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, van den HeuvelEibrink MM. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Jun;8(6):922-9

4- Carvalho Pedrosa D, Macedo de Oliveira Neves F, Cavalcante Meneses G, Pinheiro Gomes Wirtzbiki G, da Costa Moraes CA, Costa Martins AM, Braga Libório A. Urinary KIM-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: a prospective cohort study. Pediatr Nephrol. 2015 Dec;30(12):2207-13

Pediatrik Akut Lösemiler

SS-50 Referans Numarası: 317

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KÜF ETKİN ANTİFUNGAL PROFİLAKSİNİN MANTAR İNFEKSİYONLARINA ETKİSİ

Deniz Yılmaz Karapınar[1], Nihal Karadaş[1], Gülşah Ortan[1], Şebnem Göktepe[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Dilek Ece[1], Zümrüt Şahbudak Bal[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Yeşim Aydınok[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Çocuklarda güncel tedavilerle Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) sağ kalım oranları oldukça iyileşmiştir. Ancak infeksiyonlar, özellikle yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan invaziv fungal infeksiyonlar (IFI) halen önemini korumaktadır. Kliniğimizde daha önceki çalışmalarla IFI ve özellikle pulmoner IFI sıklığı yüksek bulunması üzerine profilaktik olarak hastalara küf etkin antifungal başlanması uygun bulundu. Uygulanan antifungal profilaksinin mantar infeksiyon sıklığına etkisinin değerlendirilmesi amacıyla veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya 2006 Ocak ve 2022 Ocak tarihleri arasında denova ALL tanısı almış ve yoğun kemoterapi tedavi protokolünü hastanemizde tamamlamış hastalar dahil edildi. 31 Ocak 2013 tarihinden önce tanı alan ALL hastaları primer antifungal profilaksi almadı (NoP Grup) ve 1 Şubat 2013 tarihinden itibaren denova ALL tanısı alan hastalara VCZ ile primer antifungal tedavi başlandı (AFP Grup).

Antifungal profilaksi, ALL tanısını takiben nötropeninin ilk saptandığı zamanda po VCZ ile başlandı. Hastalarda febril nötropeni gelişmesi halinde intravenöz yolla devam edildi. Ilaç etkileşimlerinden kaçınmak amacıyla indüksiyon ve reindüksiyon fazlarında vincristine uygulanan günlerde hastalar VCZ almadı(İndüksiyon ve reindüksiyon fazlarında 7, 15, 22 ve 29.günler). Ayrıca yüksek risk grubuna dahil edilen hastalarda HR blok tedavileri sırasında da aynı nedenle hastalar VCZ almadı, liposomal amphotericin B aldı.

Antifungal profilaksi, AFP hastaları için devam tedavisine geçildiğinde sonlandırıldı. NoP grubundaki hastalardan sekonder AFP başlanması gerekli olanlarda antifungal ajanlar devam tedavisi öncesinde sonlandırıldı.

Hastaların verileri elektronik ve yazılı dosyalarından tarandı.

NoP Grup 96, AFP Grup 146 hastadan oluşmaktaydı. Yaş, cinsiyet, tanı anında BKH sayısı, eşlik eden moleküler anormallik, 33. Günde hematolojik remisyona ulaşan hasta oranı, risk grup dağılımı, kemik iliği nakli uygulanan hasta sayısı açısından AFP ve NoP Grup arasında fark yoktu.

VCZ ile uygulanan primer AFP proven ve probable IFI sıklığının azalmasını sağlamış, sadece küf kökenli IFI değil maya nedenli IFI sıklığının da düşürülmesinde etkili olmuştur. Her merkezin mantar infeksiyonlarının sıklığını belirlemesi, hangi ajanların daha sıklıkla etken olduğunu ortaya koyması etkin önlemler alınmasında gerekli ve faydalıdır.

Anahtar kelimeler: fungal enfeksiyon,lösemi,profilaksi,

Tablo1. Profilaksi alan ve almayan gruplardaki invazif fungal enfeksiyon ve relaps-mortalite oranları karşılaştırılması

	NoP Grup(n=96)	*AFP Grup (n=186)*	*p değeri*
Toplam IFI (n;%)	%24 (n=23)	%4.8 (n=9)	p=0.00
Proven (n;%)	%12.5 (n=12)	%2.1 (n=4)	p=0.00
Probable(n;%)	%11.5 (n=11)	%2.7 (n=5)	p=0.00
Outcome			
Relaps oranı (%)	%15.6 (n=15)	%4.8 (n=9)	0.009
Mortalite	%22.1(n=21)	%9.7(n=18)	0.003

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-51 Referans Numarası: 339

RİBOZOMODİNAMİĞİN SIFIRNCI YASASI: İN VİTRO TRANSLASYON İLE PROTEİN SENTEZİNİN GERÇEK ZAMANLI ANALİZİ

Hasan Basri Kılıç[1], Yusuf Çetin Kocaefe[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

Ribozom proteinleri ve rRNA genlerindeki mutasyonlar sonucunda çeşitli dokulara ait hücrelerde protein sentezi kapasitesinin düşmesi ribozomopati olarak isimlendirilir (Mills & Green, 2017). Diamond-Blackfan Anemisi (DBA), Diskeratozis konjenita, Trecher Collins gibi genetik heterojenite gösteren hastalıklar ribozomopatilerin klinik olarak sık karşılaşılan formlarıdır. Genetik heterojenitenin görüldüğü DBA hastalığının tanısı için başvurulan ilk yöntem DNA dizi analizi ile bilinen varyasyonların taranmasıdır. Ancak hastaların %40'ında bilinen bir genetik varyasyon tespit edilememektedir. Bu hastaların tanısı için northern-blot ile rRNA analizi ve polizom-profilleme gibi rutin tanı için uygulanması zor ve yüksek maliyetli yöntemler kullanılmaktadır (Da Costa et al., 2018).

Bu çalışmada, başta DBA olmak üzere ribozomopatilerin tanısında kullanılan yüksek maliyetli ve uygulaması zor bu üç teknikten önce kullanılabilecek yeni bir yöntem geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu yöntemde *in vitro* koşullarda hücre lizatlarında üretilen yeşil floresan proteini'nin (eGFP) gerçek zamanlı ve kantitatif bir biçimde ölçülmesi planlanmıştır. Hücre dışı bir ortamda protein sentezini gerçekleştirebilmek adına, hücre içerisinde translasyonun gerçekleşmesinde görev alan; ATP, GTP, amino asitler gibi faktörler ile Translasyon Tamponu (TB) adı verilen solüsyon içinde birleştirilmiştir. Protein sentezi için kullanılacak eGFP mRNA'ları *in vitro* transkripsyon ile sentezlenmiştir. Hücrelerden ribozomlar, sitoplazma ve diğer kofaktörler ile birlikte izole edilmiş hücre lizatları, eGFP mRNA'ları ve translasyon tamponu ile birleştirilip 37 C°'de spektrofotometre aracılığıyla ölçümler gerçekleştirilmiştir. Elde edilen floresan sinyalin doğruluğunun tespiti ve ribozomların zor koşullarda protein sentezi kapasitesini ölçmek için anizomisin ve siklohekzamid antibiyotikleri ile örnekler muamele edilmiştir.

Protein sentezinin kontrolü için HeLa hücreleri, deneyin pozitif kontrolü olarak transgenik olarak eGFP ifade eden OP-9 hücreleri kullanılmıştır. HeLa hücre lizatlarının sadece translasyon tamponu ile birleştirildiği koşullarda floresan sinyal gözlemlenmezken, eGFP mRNA'nın eklendiği örneklerde floresan sinyal 60. dakikadan itibaren artmaya başlamış ve 300 dakika içerisinde maksimum seviyeye ulaşmıştır. OP-9 hücre lizatlarında endojen eGFP ifadesi florimetrik olarak ölçülmüş ve eGFP mRNA'sı eklenmesi ile sinyalin arttığı gözlemlenmiştir. HeLa ve OP-9 hücre lizatlarına, anizomisin ve siklohekzamid eklenmesi ile 25 ve 250 ug/mL konsantrasyonlarında doza bağımlı olarak protein sentezinin hız ve miktarının düştüğü gözlemlenmiş, 2.5 mg/mL konsantrasyonlarında protein sentezinin tamamen baskılandığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar ışığında, bu yöntem ile *in vitro* koşullarda, hücre lizatlarında, protein sentezinin zamana karşı kantitatif olarak ölçülebildiği gösterilmiştir. OP-9 hücre lizatlarında translasyon tamponu aracılığıyla gözlemlenen floresan sinyal artışı, deneysel sistemin pozitif kontrolü olarak translasyon tamponunun protein sentezine olanak sağladığını göstermiştir. Hem OP-9 hem de HeLa hücrelerinde eGFP mRNA'sında elde edilen, protein sentezinin uzama basamağının engelleyicisi olan antibiyotikler aracılığıyla baskılanması ise elde edilmiş olan floresan sinyalin, yeni sentezlenmiş olan eGFP proteinlerinden gerçekleşen ışıma sonucunda oluştuğunu göstermiştir. Protein sentezinin kantitatif olarak gerçek zamanlı ölçülmesine imkan sağlayan bu sistem ile hastalara ait hücrelerden elde edilen hücre lizatlarında deneyler aktif olarak devam etmektedir. Bu yöntemin hasta hücrelerinde başarısının kanıtlanması ile, uygulanması zor ve maliyetli genetik ve moleküler tetkiklerden önce, sıfırıncı basamak, fonksiyonel bir ribozomopati testi geliştirilmesi hedeflenmektedir.

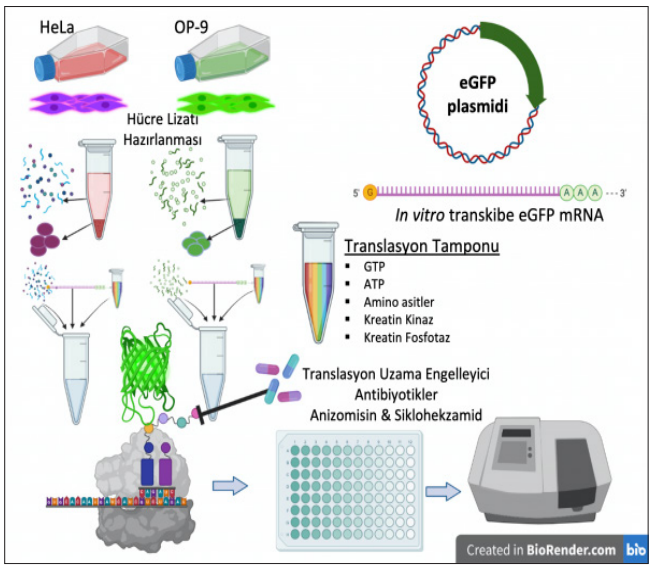
Bu çalışma Ufuk 2020 kapsamında Avrupa Ortak Programı-Nadir Hastalıklar çerçevesinde TÜBİTAK 319S062 proje numarası ile fonlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Diamond-Blakfan Anemisi, Ribozomopati, İn vitro Translasyon

Kaynaklar

Mills, E., & Green, R. (2017). Ribosomopathies: There's strength in numbers. Science, 358(6363), eaan2755. doi: 10.1126/science.aan2755

Da Costa, L., O'Donohue, M., van Dooijeweert, B., Albrecht, K., Unal, S., & Ramenghi, U. et al. (2018). Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. European Journal Of Medical Genetics, 61(11), 664-673. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017



Grafik 1.

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-52 Referans Numarası: 455

SOLİD TÜMÖR, LÖSEMİ, LENFOMA VE TRANSPLANT HASTALARINDA KAN TRANSFÜZYONLARINA İKİNCİL DEMİR BİRİKİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Işıl Seren Arısüt[1], Faruk Güçlü Pınarlı[2], Zühre Kaya[2], Büşra Topuz Türkcan[2], Serap Kirkiz Kayalı[2], Ülker Koçak[2], Özge Vural[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinde güncel tanı ve tedavi yöntemleri ile uzun süreli sağ kalım şansı artırmıştır. Buna karşılık uzun dönem izlemde görülen komplikasyonlar tedavi önündeki önemli engellerdir. Biz bu çalışmada solid Tümör, lösemi, lenfoma ve transplant hastalarında kan transfüzyonlarına ikincil demir yüklenmesini araştırdık.

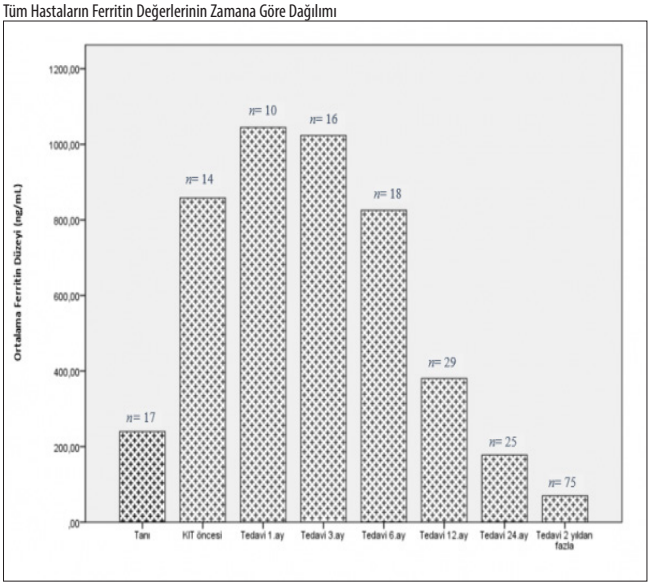
Materyal ve Metod: Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında izlenen 0-18 yaş arası 105 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almamış hastalar (*n*=22), Grup 2 solid tümör ve lenfoma tanılı transfüzyon almış hastalar (*n*=33), Grup 3 lösemi hastaları (*n*=27), Grup 4 malign hastalık nedeniyle otolog periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) veya allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmış hastalar (*n*=23) olarak belirlendi. Hastaların tedavi boyunca aldıkları eritrosit süspansiyonu (ES) miktarları ile demir yükü hesaplaması yapıldı, serum demir parametreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda 78 (%94) hastada hafif, 3 (%4) hastada orta ve 2 (%2) hastada ağır tipte demir yüklenmesi saptadık. Bu hastalardan orta demir yüklenmesi olan 3 hastanın 1'i solid tümör (medulloblastom), diğer 2'si lösemi hastasıydı. Ağır demir yüküne sahip 2 hasta ise lösemi nedeniyle allojenik KİT yapılan hastalardı. Bu 2 hastada karaciğerde demir birikimi gösterildi, 1 hastada kemik iliği demir birikimi de mevcuttu, ikisine de şelasyon tedavisi başlandı. Tedavi sonrası 60. ayda demir eksikliği tespit edilen 10 hasta (%10) vardı. Bu hastaların 4'ü transfüzyon almamış solid tümör ve lenfoma hastası, 3'ü en az 1 kez transfüzyon almış solid tümör ve lenfoma hastası, 1'i lösemi, 2'si allojenik KİT hastasıydı. Hastaların tedavi sırasında aldığı toplam ES volümü lenfoma ve solid tümör hastalarında lösemi hastalarına ve allojenik KİT hastalarına göre anlamlı düşük bulundu. (p<0.05) Allojenik KİT ve lösemi hastalarında solid tümör ve lenfoma hastaları ile otolog PKHT hastalarına göre ES sayısı ve demir yükü düzeyi anlamlı yüksek bulundu. (p<0.05) Lösemi ve allojenik KİT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05) Lenfoma ve solid tümör hastaları ile otolog PKHT hastaları arasında ES volümü, ES transfüzyon sayısı, demir yükü, son ferritin düzeyi parametreleri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (p>0.05) Tüm hastaların ortalama ferritin değerlerini incelediğimizde hastaların en yüksek serum ferritin seviyelerine tedavinin 1. ve 3. aylarında ulaştığı, 3. aydan sonra zamanla azaldığı saptandı. Tedavi sonrası 12. ayda serum ferritin değerinin 500 ng/mL seviyesinin altına düştüğü belirlendi. Tüm hastaların ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES volümü arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. (r=0.76, p=0.0001) Ortalama Ferritin düzeyi ile toplam ES transfüzyon sayısı arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. (r=0.71, p=0.0001)

Sonuçlar: Çalışmamızda en yüksek demir yükü ve ferritin düzeyleri allojenik KİT hastalarında saptanmış olup bunu lösemi, solid tümör ve lenfoma hastaları ve otolog PKHT hastaları izlemekteydi. Bulgularımız ağır demir birikimi nedeniyle şelasyon ihtiyacı olan allojenik KİT hastalarında nakil sonrası demir monitorizasyonunun gerekli olduğuna işaret etmektedir. Allojenik KİT dışındaki hastaların ise zaman içerisinde kendiliğinden azalan ferritin düzeyleri olması nedeniyle şelasyona ihtiyaçları olmadığı kanısına varılmaktadır. Ayrıca hiç transfüzyon almamış solid tümör ve lenfoma hastalarında uzun dönem izlemde gelişebilen bir başka komplikasyon olan demir eksikliği yönünden bu hastaların izleminin yararlı olacağı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon, Ferritin, Demir birikimi, Pediatrik kanser

Tüm Hastaların Ferritin Değerlerinin Zamana Göre Dağılımı



Tablo 1. Toplam ES volümü (mL), toplam ES transfüzyon sayısı, demir yükü (mg/kg/gün) ve son ferritin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Ort±SD	Grup 2 n=33	Grup 3 n=27	Grup 4a n=9	Grup 4b n=14	p2-p3	p2-p4a	p2-p4b	p3-p4a	p3-p4b	p4a-p4b
ES volüm (mL)	1301.9±275.8	1843.5±288.5	1201.6±312.1	3531.4±1017.9	0.016	0.67	0.01	0.17	0.24	0.13
ES sayısı	4.9±0.7	8.7±0.8	4.1±1.0	14.2±2.9	0.002	0.72	0.001	0.003	0.23	0.009
Demir yükü mg/kg/gün	0.08±0.01	0.16±0.01	0.06±0.02	0.24±0.06	0.0001	0.11	0.001	0.001	0.37	0.03
Son Ferritin Düzeyi (ng/mL)	131.8±39.1	144.4±57.7	66.7±22.8	423.9±136.8	0.76	0.82	0.10	0.92	0.18	0.25

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

SS-53 Referans Numarası: 640

TRANSFÜZYON BAĞIMLI BETA TALASEMİ HASTALARINDA KOKU İLE İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ VE ANKSİYETE/ DEPRESYON DURUMLARININ İNCELENMESİ

Yasin Yılmaz[1], Şifa Şahin[1], Serap Karaman[1], Gülşah Tanyıldız[1], Deniz Tuğcu[1], Ayşegül Ünüvar[1], Zeynep Karakaş[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarının, sağ kalımları için düzenli aralıklarla transfüzyon alması gerekmektedir. Kronik bir hastalık durumu olarak, hastaların duygudurumlarında bozukluk saptanabilir ve bu durum yaşam kalitesini etkileyebilir. Diğer taraftan, koku alma fonksiyonlarındaki bozukluk da hayat kalitesini ve duygudurumlarını olumsuz şekilde etkileyebilir.

Amaç: Çalışmamızda, transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında koku alma fonksiyonu ile yaşam kalitesi ve duygudurum bozukluğu arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Talasemi Merkezinden takipli 46 transfüzyon bağımlı beta talasemi hastası çalışmaya katılmayı kabul etti. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olan Koku Alma Fonksiyonunu ve Koku ile İlişkili Yaşam Kalitesini Değerlendiren 12 maddeli Öz-Değerlendirme Anketi ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) kullanıldı. Veriler SPSS (v23) programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 46 katılımcının %60'ı kadındı. Ortalama yaş 32.5±7.3 yıl, tanı yaşı 19.5 ay idi. Hastaların %75'i şelatör olarak deferasiroks kullanmaktaydı. Her üç hastadan ikisinde endokrin bir komplikasyon bulunmaktaydı. Hastaların genel koku alma kapasite skoru 8.8±1.3, belirli kokuları alma kapasitesi skoru 4.6 ± 0.5, koku duyusu ile ilişkili yaşam kalitesi skoru 4.7 ± 0.4 saptandı. Hastaların anksiyete skoru 7.6 ± 4.1, depresyon skoru 8.1 ± 4.1 bulundu ve ölçeğe göre hastaların %22'sinde anksiyete semptomları, %65'inde depresyon semptomları görüldü. Hastaların anksiyete skoru ve depresyon skoru ile genel koku alma kapasitesi arasında negatif korelasyon saptandı (p=0.02, r=-0.33).

Sonuç: Transfüzyon bağımlı beta talasemi hastalarında bildirilen koku alma kapasitesi normal sınırlar içinde saptandı. Ancak, hastaların koku alma kapasitesi ile anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı korelasyon bulundu. Depresyon semptomları da oldukça yüksek oranda görüldü. Hastaların koku alma fonksiyonlarını ölçen psikofizik testler ile psikiyatrik görüşme neticesinde sağlanan anksiyete ve depresyon semptomlarının ölçümünü kapsayan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon bağımlı beta talasemi, koku fonksiyonu, anksiyete, depresyon

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-54 Referans Numarası: 429

MULTİPL MİYELOM OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE MEL140 VE MEL200 HAZIRLIK PROTOKOLLERİNİN GERİYE DÖNÜK KARŞILAŞTIRMASI

Umut Yılmaz[1], Şükran Erdem Nurcan[2], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuba Özkan Tekin[1], Deniz Özmen[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Teoman Soysal[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM) tedavisinde, otolog kök hüce nakli (OKHN) en etkin yöntemler arasındaki yerini korumaktadır. Kılavuzlar, tıbbi olarak uygun hastalarda OKHN'nin yerini vurgulamaktadır. Böbrek fonksiyonu, yaş, performans skorları göz önüne alınarak hazırlık tedavisinde melfalan dozu 140mg/m^2 (Mel140) veya 200mg/m^2 (Mel200) olarak ayarlanabilmektedir. Bu dozların kıyaslandığı çalışmalarda OKHN öncesi yanıt durumuna göre doz seçiminin önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada MM için yapılan OKHN'lerde melfalan dozunun sonlanım noktaları açısından bağımsız bir belirleyici olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: İki farklı hazırlık rejimiyle tedavi etkinliği ve nakille ilişkili mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği tek merkezli, geriye dönük bir çalışmadır. Çalışmada 1/12/2011-1/12/2021 tarihleri arasında MM tanısıyla tek OKHN uygulanmış tüm hastaların verileri incelenmiştir. Merkezin hematoloji polikliniği ve kemik iliği nakli ünitesi arşiv dosyalarından veriler toplanmıştır. Bağımsız değişkenler içinde yaş, böbrek fonksiyonu, tanı anındaki risk skorları, OKHN melfalan dozu, nakil öncesi yanıt düzeyleri; bağımlı değişkenler içindeyse progresyon, ölüm, olaysız (progresyon veya ölüm) sağkalım süresi, toplam sağkalım süresi, nakille ilişkili mortalite ele alınarak istatiksel inceleme yapılmıştır. Progresyon tanımında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) kriterleri kullanılmıştır. Olaysız ve toplam sağkalımlarla yapılan incelemelerde Kaplan Meier sağkalım analizi, Cox modellemesi, diğer incelemelerde Ki-kare yöntemi ve ANOVA kullanılmıştır.

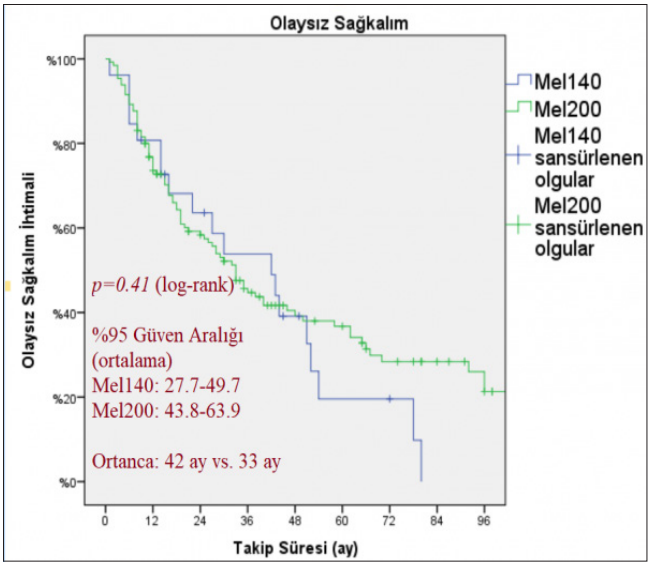
Bulgular: Çalışmanın kapsadığı 10 yıllık sürede OKHN uygulanan 159 MM hastasından takip verileri eksik olan üç hasta dışarıda bırakılarak 156 hasta incelenmiştir. Her iki kolun temel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Toplam sağkalım incelemelerinde Mel200 kolunun lehine fark saptanmış (p=0.03) fakat olaysız sağkalım eğrilerinin benzer olduğu gözlenmiştir (Şekil 1 a,b). Mel140 kolunda nakil sonrası ilk 12 ay mortalite %3.8, Mel200 kolundaysa %4.0 saptanmış ve transplantla ilişkili mortalite yönünden fark olmadığı gözlenmiştir (p=0.97). OKHN'yi takip eden birinci, üçüncü ve beşinci yıl sonu progresyon oranlarının Mel140 kolunda sırasıyla %25, %52.4, %84.2; Mel200 kolundaysa %24.3, %59.6, %74.7, olduğu gözlenmiş ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (*p= 0.46-0.87*). Tam yanıtı olmayan hastalarda, Mel200 kolunda 4. yıldan sonra olaysız sağkalım oranlarının daha iyi olduğu yönünde bir eğilim olsa da, bu istatiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Şekil-1 c). Yapılan çoklu incelemelerde olaysız sağkalımı öngörmede en kuvvetli değişkenin yanıt düzeyi olduğu dikkati çekmiş ve tam yanıtlı hastaların melfalan dozu ve tanı anındaki risk skorlarından bağımsız olarak olaysız sağkalım süreleri daha uzun bulunmuştur (Şekil-1d).

Tartışma: Çalışmada OKHN hazırlığında 200mg/m^2 melfalan dozunun 140mg/m^2 dozuna göre progresyonu geciktirmede daha etkili olduğu gösterilememiş fakat Mel200 grubundaki hastaların toplam sağkalımda üstün olduğu gözlenmiştir. Geçmiş çalışmalarda da bu iki dozun birbirlerine mutlak üstünlükleri gösterilememiş ve OKHN öncesi iyi yanıtlı hastalarda Mel140 hazırlık rejiminin etkin olabileceği kanısı hakimdi. Çalışmamızdaki bulgular; progresyon oranları, OKHN öncesi yanıt düzeyinin prognostik önemi gibi incelemelrde önceki yayınlara benzerlik göstermekle birlikte, sağkalım farkı dikkat çekicidir. Mel140 grubundaki hastaların mortalite açısından MM'den bağımsız riskleri daha fazla olsa da, melfalan dozunun bu sağkalım farkında belirleyici değişkenler arasında olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. MM hastalarının OKHN sonrası sonuçlarında çok sayıda değişkenin belirleyici olması ve geriye dönük çalışmalarla bu iki dozun birbirlerine olan üstünlüklerinin istikrarlı olarak henüz gösterilememesi nedeniyle, iki dozun kafa kafaya kıyaslandığı ileriye dönük randomize bir çalışmaya olan ihtiyaç dikkat çekmektedir.

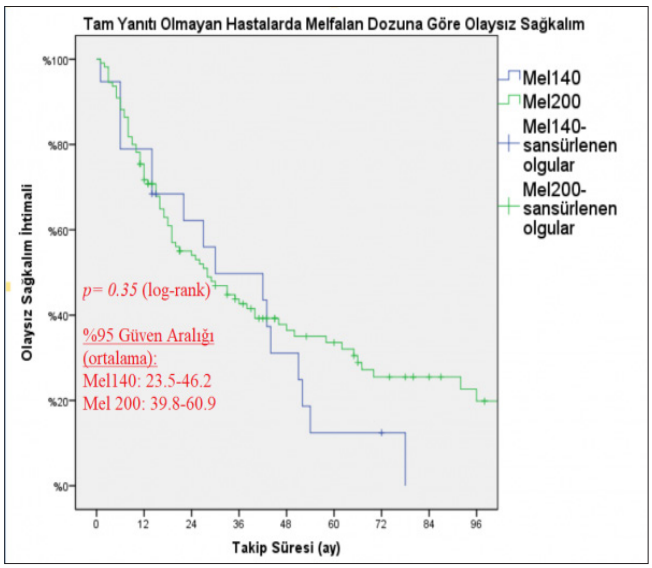
Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, otolog kök hücre nakli, hazırlık rejimi, melfalan dozu

Kaynaklar

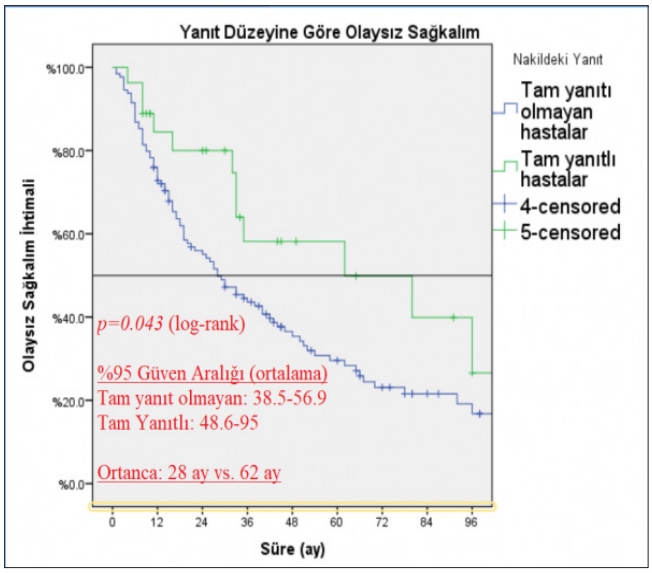
1. Türk Hematoloji Derneği, MULTİPL MYELOM ULUSAL TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2020, Sürüm 1.03 - Mart 2020
2. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m2 or 200 mg/m2 for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica. 2018;103(3):514-521. doi:10.3324/haematol.2017.181339
3. Katragadda L, McCullough LM, Dai Y, et al. Effect of melphalan 140 mg/m(2) vs 200 mg/m(2) on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation-a single center experience. Clin Transplant. 2016;30(8):894-900. doi:10.1111/ctr.12762
4. Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, et al. Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. Br J Haematol. 2000;109(1):138-147. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.01979.x
5. Srour SA, Milton DR, Bashir Q, et al. Melphalan dose intensity for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. Haematologica. 2021;106(12):3211-3214. Published 2021 Dec 1. doi:10.3324/haematol.2021.279179



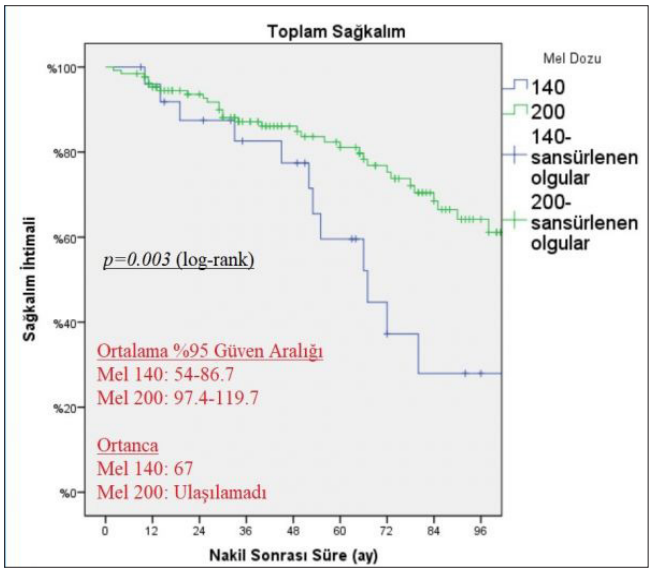
Şekil 1b. Uygulanan hazırlık rejimine göre olaysız sağkalım



Şekil 1c. OKHN öncesi tam yanıta ulaşmamış hastalarda uygulanan hazırlık rejimine göre olaysız sağkalım



OKHN öncesi yanıt düzeyine göre olaysız sağkalım



Şekil 1a. Uygulanan hazırlık rejimine göre toplam sağkalım

Tablo 1.

Özellik	*Mel140*	*Mel200*
Hasta sayısı (n)	26	130
Yaş (yıl, ortanca)	58.5	56
Karnofsky skoru (ortanca)	90	100
GFR (MDRD - ortanca)	70.5	110.1
Evre 4-5 KBY hasta oranı	%42.3	0
Takip süresi (ortanca - ay)	51.5	57.5
Nötrofil engrafman günü (ortanca)	10	10
Trombosit engrafman günü (ortanca)	11	10
Yatış süresi (gün - ortanca)	21	19
İlk 30 gün mortalite	0	0
İdame tedavi alan hasta oranı	%11.5	%18.3
ÇİKY veya TY ile OKHN'ye giren hasta oranı	%79.2	%76.6

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-55 Referans Numarası: 607

FOLLİKÜLER LENFOMA İLK BASAMAK TEDAVİSİNDE LENALİDOMİD+RİTUKSİMAB TEDAVİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Vural Kaya[1], Emine Ayça Nalbantoğlu[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Hakan Kalyon[2], Taner Tan[2], Şirin Zelal Şahin Tırnova[1], Emre Osmanbaşoğlu[2], Ümit Barbaros Üre[2], Olga Meltem Akay[2], Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
[2]*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Folliküler lenfoma (FL) ikinci en sık görülen Non-Hogdkin lenfoma tipidir. Ilımlı seyirli NHL içinde ise en sık görülen lenfomadır. Germinal merkez B hücrelerinden köken alır. FL biyolojik heterojenlik klinikte karşımıza çıkar ve yıllarca "izle ve bekle" yaklaşımıyla takip ettiğimiz hastalardan, agresif bir seyir gösteren diffüz büyük B hücreli lenfomaya dönüşebilen klinik yelpazede olabilir. Tedavi gerektiğinde ise, sıklıkla CD20'ye karşı monoklonal bir antikoru içeren kemoterapiler sıklıkla kullanılır. Bu rejimler ile 10 yılda yaklaşık %80'lik bir hayatta kalma sağlanır. Klinik, biyolojik ve genetik parametrelere dayalı çeşitli prognostik indeksler geliştirilmiştir, en güçlü prognostik faktör ise tedaviye başlandıktan sonra (yani 24 ay içinde) erken bir nüksün ortaya çıkmasıdır (1). Morschhauser ve arkadaşlarının yayınladığı RELEVANCE çalışmasında daha önce tedavi almamış FL hastalarında Lenalidomid +Rituksimab tedavisi ile 3-yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %77 olarak elde edilmiş ve Lenalidomid+Rituksimab tedavisinin kemoimmunoterapiden daha az başarılı olmadığı kanıtlanmıştır (2). Henüz FL'da ilk tedavi onayı olmayan bu tedavi protokolü COVID19 pandemi döneminde immunsüpresyon özelliği standart kemoimmunoterapilere göre daha düşük olması nedeniyle popüler hale gelmiş ve merkezimizde de kullanılmıştır. Çalışmamızda, merkezimizde FL tanısıyla ilk tedavi olarak Lenalidomid + Rituksimab (R2) tedavisi alan hastaların sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık.

Metod: Bu çalışmada, merkezimizde FL tanısı olan ve ilk tedavi olarak Lenalidomid + Rituksimab uygulanan hastaların demografik verileri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Eylül 2022 itibari ile bekle- gör ile izlenen ve GELF kirterleri ortaya çıkan 4 hasta ve tanı konduğunda tedavi ihtiyacı olan 8 (toplam 12) FL hastasına ilk tedavi olarak Lenalidomid + Rituksimab başlanmıştır. Medyan yaş 55'tür (31-79) ve hastaların %66'sı kadın hastadır. Hastaların %90'ı evre 3-4 ve grade 1-2 FL'dir. B semptomları ise hastaların yaklaşık %10'unda görülmüştür. FLIPI skoru %80 hastada orta-yüksektir. Medyan Rıtuksimab + Lenalidomid kür sayısı 8.5'dir. (4-12) Tanıdan R2 tedavisi başlanana kadar geçen süre; medyan 1,64 (0,26-53,09) aydır. Medyan takip süresi 14,54 (8,64-57,69) aydır. %92 hastada analiz sırasında CR (tam yanıt) görülürken, sadece 1 hastada PR (parsiyel yanıt) elde edilmiştir. 1 yıllık takipte hiçbir hastada progresyon görülmemiştir ve OS (sağkalım) %100'dur.

Sonuç: Ilımlı seyirli bir non-Hogdkin lenfoma alt tipi olarak bilinen FL için sıklıkla "izle ve bekle" yaklaşımı yapılırken, tedavi endikasyonu olan hastalarda sıklıkla Rıtuksimab temelli tedaviler kullanılır. Lenalidomid + Rituksimab rejimi ile ilk tedavi olarak FL hastalarda yüksek yanıt

oranlarına ulaşılabilmektedir. 1 yıllık PFS %100 olması umut vaat edicidir ancak indolen seyri olan bu lenfoma alt-tipinde daha uzun takibe ihtiyaç vardır. COVID19 pandemi döneminde immunsüpresyonu azaltmak için iyi bir tercih olan bu tedavinin, çok merkezli ve daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalar sonucunda ortaya çıkacak gerçek yaşam verileri anlamlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Folliküler lenfoma, R2, Rituksimab, CD20 antikoru, Lenalidomid,

Kaynaklar

1- Williams Hematology, 10e 2- Harrison 21E, Chapter 108: NonHodgkin's Lymphoma
2-Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. N Engl J Med. 2018;379(10):934-947.

Tablo 1. Hasta demografik özellikleri

Özellik	*N:12 hasta*
Yaş;medyan (aralık)	55,5 (31-79)
Cinsiyet; K/E	8/4
Evre Evre 1 Evre 3 Evre 4	1 (%8,3) 4 (%33,3) 7 (%58,3)
Grade Grade 1-2 Grade 3	10 (%83,3) 2 (%16,7)
B semptom (+)	1 (%8,3)
FLIPI skoru Düşük Orta Yüksek	2 (%18) 8 (%72) 1 (%9)
R2 tedavisi 1. basamak	12 (%100)
R2 kür sayısı ;medyan (aralık)	8,5 (4-12)
Tanıdan R2 başlanana kadar geçen süre;medyan (aralık)	1,64 (0,26-53,09)
Takip; medyan (aralık)	14,54 (8,64-57,69)
Yanıt CR PR	11 (%91,7) 1 (%8,3)
1yıllık OS	%100

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-56 Referans Numarası: 137

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERİN KLİNİK, DEMOGRAFİK, MOLEKÜLER VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Zehra Akşit Bozkına[1], Boran Yavuz[2], Güner Hayri Özsan[2], Fatih Demirkan[2], İnci Alacacıoğlu[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

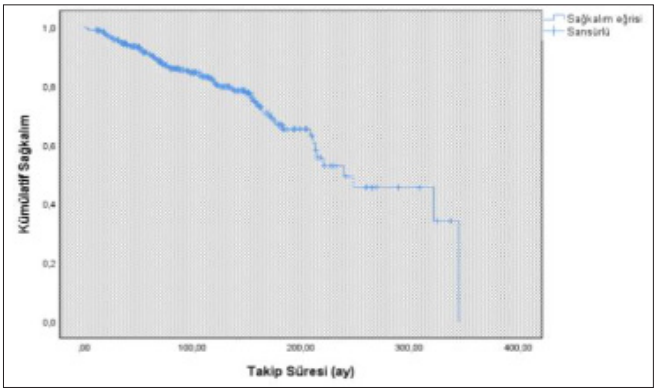
Giriş ve Amaç: BCR-ABL negatif myeloproliferatif neoplaziler, kemik iliğinde myeloid serinin aşırı üretimi ile karakterizedir.En sık görülenleri Polisitemia Vera(PV), Esansiyel Trombositoz(ET) ve Primer Myelofibrozdur(PMF).Kliniğimizde takipli üç grup hastanın klinik, demografik, moleküler verilerinin ve sağkalım analizlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Ocak 2012 ve Mayıs 2021 arasında 2016 WHO (World Healt Organization) kriterlerine göre tanı konulan tek merkezli çalışmada ET'li 230, PV'li 104 ve PMF'li 29 hasta olmak üzere toplam 363 hasta verisi retrospektif olarak incelendi.

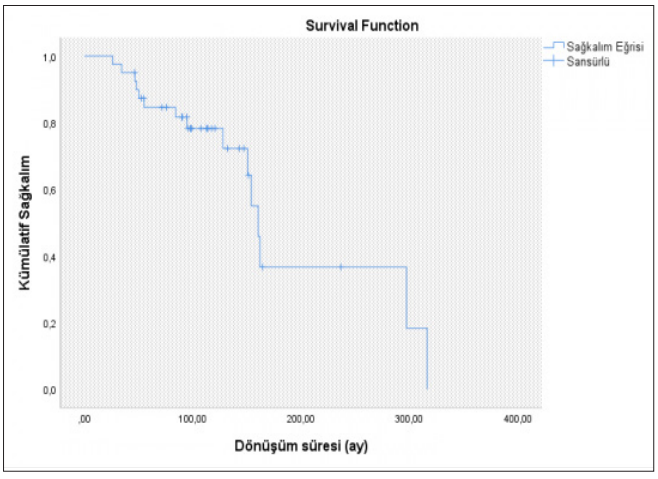
Bulgular: Olguların %54,3'ü erkek, %45,7'si kadındı.Yaşları 18 ile 93 arasında olup ortanca yaş 58 idi.Hastaların %63.4'ünü ET,%28,7'sini PV, %8 ini PMF hastaları oluşturuyordu.JAK-2 mutasyonu PV'li hastaların %85,1'inde, ET'li hastaların %65,4'ünde ve PMF'li hastaların %60'ında pozitif bulundu. Altı hastada exon 12 testi bakılabildi ve iki tanesinde pozitiflik mevcuttu. ET hastalarında CALR pozitiflik oranı %37,3, PMF hastalarında ise %33,3 saptandı.Tanıda tromboz, PV'li hastaların %18'i, ET'li hastaların %19,1'i ve PMF'li hastaların %10,3'ünde saptandı.Takibinde tromboembolik olay geçiren hasta oranı %20,7 idi.Trombozların %25,3'ünü arteriyel, %11,5'ini venöz tromboz oluşturuyordu..Toplamda %4 atipik trombozlar (retinal ven-arter trombozu, serebrel ven trombozu, üst ekstremite arteryel-venöz tromboz, budd chiari,mezenter arter embolisi gibi) saptandı.Tanı anında kanama bulgusu mevcut olan yalnız üç hastamız olduğu görüldü. ET tanılı bu hastaların kliniklerinin hemorajik SVO,diş eti kanaması ve üst gis kanama ile prezente olduğu tespit edildi.Hastaların %9,6'sında eşlik eden sekonder maligniteler saptandı.Yapılan analizde %8,2 oranında tanı anında konstitüsyonel semptomlar saptanmıştı.Hastaların %56,5'sında hipertansiyon, %19,8'inde diabetes mellitus ve %14'ünde koroner arter hastalığı öyküsü tespit edildi.Tromboz olan grupta yaş medyan değeri 62 (IQR=21), olmayan grupta 55(IQR=22) olup iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p=<0,001).ET hastaları içinde trombozu olan 80 hastanın JAK2 pozitiflik sayısı 59 (%75,6),olmayan hastaların JAK2 pozitiflik sayısı 89 (%60,1) olup gruplar arasında anlamlı farklılık meydana gelmişti (p=0,02).Üç yüz yirmi hasta (%88,2) sitoredüktif tedavi almıştı.En sık kullanılan ilaç hidroksiüre (%85,7) idi.Tüm hastalara antiplatelet tedavi olarak asetilsalisilik asit tanı anında başlanmıştı.Sadece antiplatelet tedavi ile izlem tüm hastaların %11,5 'ini oluşturdu.Anagrelid tedavisi alan tüm hastaların %21,2 'si, PV hastalarının %4,8 'i, ET hastalarının %31,3 'ü olarak analiz edildi.Ruksolitinib tedavisi alan PMF hastalarının %51,7'sini oluşturdu. Lösemik ve fibrotik transformasyon oranı %1,6 ve %14,5 idi.Tromboz riski oluşturan anlamlı iki risk faktörü yaş (p<0,001) ve JAK2V617F (p=0,002) saptandı.10 yıllık sağkalım PV'de %90,3, ET'de %86 ve PMF hastalarında %58,6 idi.Tüm hastaların ortanca genel sağkalım süresi (OS) 239,4 ay (min. 0,92-max. 345,4) olarak izlenmiştir.%78,2 hasta hayatta kalmıştır. Sağkalım üzerine çoklu regresyon analizinde prognostik göstergelerden >65 yaş, anemi varlığı,tromboz öyküsü ve mutasyon analiz farklılığının anlamlı etkisi saptandı.Başlangıçta miyelofibrozu olmayıp (n=275) bizde olan takip sürecinde kemik iliğinde miyelofibroz bulguları saptanan hasta sayısı 40 (%14.5)saptanmıştı.Takibimizde başlangıçta miyelofibroz olmayan hastaların ortanca dönüşüm süresi 160.4 ay saptanmıştı.Takibimizde miyelofibroza ilerleyen hastaların dönüşüm sonrası ortanca sağkalımı (OS) 92,7 ay (min.71,6-max.113,7) saptanmıştı.

Sonuç: Olguların demografik özellikleri diğer çalışmalara benzerdi. JAK2V617F mutasyon oranı literatür ile uyumludur.Yaş ve JAK2V617F mutasyon varlığı tromboembolik süreçler için önemli risk faktörleridir. Komplikasyonları önlemek amacı ile en sık kullanılan sitoredüktif tedavi günümüzde yerini koruyan hidroksiüredir.

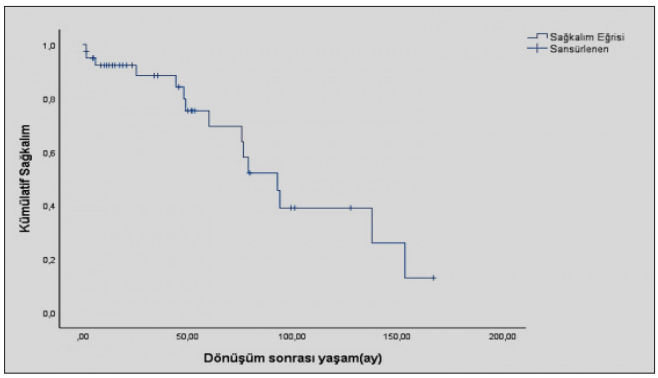
Anahtar kelimeler: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar, tromboz, sağkalım



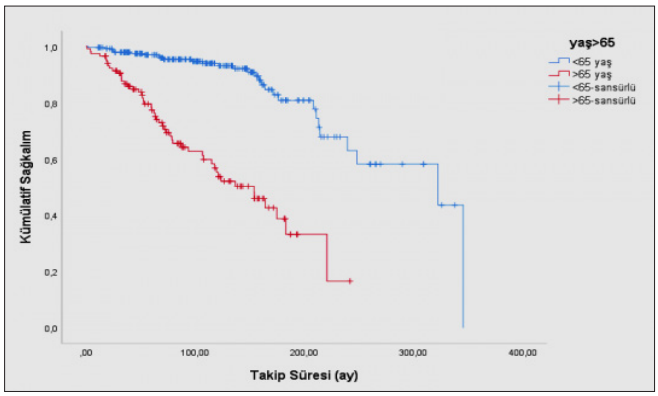
Şekil 1. Tüm hastaların genel sağkalımı



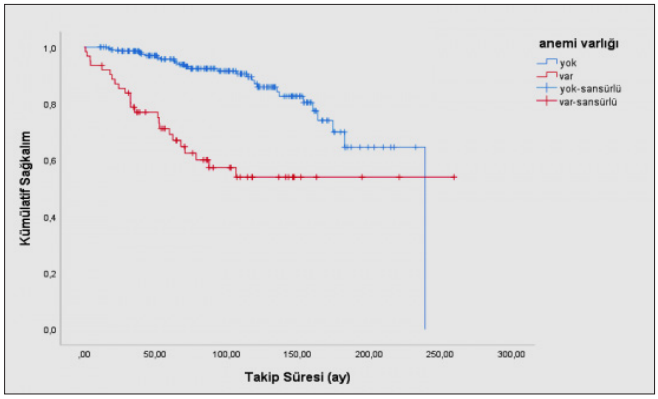
Şekil 2. Takibimizde başlangıçta miyelofibroz olmayan hastaların ortanca dönüşüm süresi



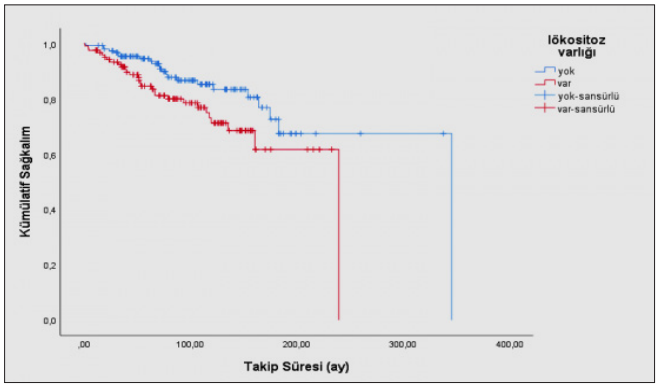
Şekil 3. Takibimizde miyelofibrozise dönüşen hastaların dönüşüm sonrası ortanca sağkalımı



Şekil 4. >65 yaş üstü olmanın sağkalım üzerine etkisi



Şekil 5. Aneminin sağkalım üzerine etkisi



Şekil 6. Lökositoz varlığının sağkalım üzerine etkisi

Tablo 1. Demografik ve Klinik Özellikler,Labaratuvar Parametreleri

Değişkenler	*MPN*	*PV*	*ET*	*PMF*
Sayı,n	363	104	230	29
Demografik Özellikler				
Yaş,medyan,(IQR)	58(23)	55(22)	58(25)	59(21)
Kadın/Erkek	166/197	35/69	118/112	13/16
Klinik Özellikler				
Aile hikayesi yok/eksik veri	%15,1/%84,8	%11,5/%88,4	%16,5/%83,4	%17,2/%82,7
Tanı anı tromboz var/yok	%18,1/%81,8	%18,2/%81,7	%19,1/%80,8	%10,3/%89,6
Takibinde tromboz var/yok	%20,6/%79,3	%28,8/%71,1	%18,2/%81,7	%10,3/%89,6
Arteriyel tromboz var/yok	%25,3/%74,6	%28,8/%71,1	%25,2/%74,7	%13,7/%86,2
Venöz tromboz	%11,5/%88,4	%12,5/%87,5	%11,7/%88,2	%6,8/%93,1
Arteriyel+venöz tromboz	%3,8	%3,8	%4,3	0
Tanı anı kanama	3	0	3	0
Konstitüsyonel semptom var/yok/eksik veri	%7,4/%82,9/%9,6	%3,8/%92,3/%3,8	%5,6/%85,2/%9,1	%34,4/%31/%34,4
Kaşıntı var/yok/eksik veri	%21,4/%71/%7,4	%39,4/%55,7/%4,8	%14,7/%77,8/%7,3	%34,4/%31/%34,4
Sekonder malignite var/yok	%9,6/%90,3	%11,5/%88,4	%9,1/%90,8	%6,8/%93,1
Splenomegali var/yok/eksik veri	%43,5/%46,8/%9,6	%45,1/%43,2/%11,5	%37,3/%53,4/%9,1	%86,2/%6,8/%6,8
Hepatomegali var/yok/eksik veri	%33,8/%56,1/%9,9	%40,3/%47,1/%12,5	%28,2/%62,6/%9,1	%55,1/%37,9/%6,8
Hipertansiyon var/yok	%56,4/%43,6	%57,6/%42,3	%58,6/%41,3	%34,4/%65,5
Diyabet var /yok	%19,8/%80,1	%21,1/%78,8	%17,8/%82,1	%31/%69
SVO var/yok	%11,2/%88,7	%14,4/%85,5	%10,4/%89,5	%6,8/%93,1
Sigara tüketimi var/yok/eksik veri	%22,5/%40,7/%36,6	%27,8/%42,3/%29,8	%21,7/%40/%38,2	%10,3/%41,3/%48,2
Mutasyon Analizleri				
JAK2 Pozitif/negatif/eksik veri	%68,5/%28,3/%3	%82,6/%14,4/%2,8	%64,3/%33,9/%1,7	%51,7/%34,4/%13,7
PL W515KPozitif/W515Lpozitif/negatif/eksik veri	%1,1/%0,8/%31,4/%66,6	0/0/%21,1/%78,8	%1,3/%1,3/%35,6/%61,7	%3,4/0/%34,4/%62
CALR Tip1/Tip 2/Minör/negatif/eksik veri	%3,5/%3,8/%0,2/%17/%74,9	0/0/0/%14,4/%85,5	%4,7/%5,6/%0,4/%18,2/%70,8	%6,8/%3,4/0/%20,6/%68,9

Tablo 2. Mutasyon analizlerinin genel hasta dağılımı

	JAK2 n =226	*CALR n =67*	*MPL n =88*	*TRİPLE NEGATİF*
	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	n =196 %
ET n=230	148 %65,4	25 %37,3	6 %6,8	21 %10,7
	JAK2 n =101	CALR n =15	MPL n =22	
	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	n =90 %
PV n=104	86 %85,1	0	0	4 %4,4
	JAK2 n =25	CALR n =9	MPL n =11	
	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	Pozitif(n) %	n=21 %
PMF n=29	15 %60	3 %33,3	1 %9	3 %14,3

Tablo 3. Tüm hastaların tedavi analizleri

	MPN	*PV*	*ET*	*PMF*
	%	*%*	*%*	*%*
Sitoredüktif Tedavi Alan				
Hidroksiüre	85,7	82,7	86,5	89,7
Anagrelid	21,2	4,8	31,3	0
Peg-IFN alfa2a	13,2	11,5	14,3	10,3
Ruksolitinib	13,5	10,6	10	51,7
Danazol	1,1	1	0	10,3
Talidomid	1,7	0	1	13,8
Lenalidomid	n=1	0	0	n =1
EPO	0,6			0,6
Eltrombopag	n=1	0	n=1	0
Oksimetalon	n=1	0	0	n=1
Sadece Antiplatelet tedavi	11,5	17,3	10	3,4
IPSET Risk skorlaması				
Düşük	23,7	12,1	27,5	30,8
Orta	14,7	9,9	16,6	15,4
Yüksek	61,6	78	55,9	53,8
IPSS Skorlaması				
Düşük				16,6
Orta-1				38,8
Orta-2				22,2
Yüksek				22,2

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-57 Referans Numarası: 222

BETA TALASEMİ DE HB F DÜZENLEYİCİ TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ

Duran Canatan[1], Abdullah Çim[1], Emel Altunsoy[1], Gözde Güvercin Aydemir[1]

[1]Antalya Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi – Antalya

Giriş ve amaç: Beta talasemi, Hemoglobin Beta geninde (HBB) oluşan üç yüz farklı mutasyon sonucu, moleküler olarak β^{++}, β^{+} ve β^{0} tiplerinde, klinik olarak ise, sessiz taşıyıcı (ST), taşıyıcı (TT), transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (TBOT) ve transfüzyona bağımlı olan talasemi (TBT) olarak geniş bir yelpaze içinde seyreder.

Fetal hemoglobin (HbF) hemoglobinopatilerin fenotipinin ana modülatörüdür. HbF, hamileliğin yaklaşık altı haftasından itibaren fetüste üretilir ve doğuma kadar toplam hemoglobin içeriğinin %98'ini oluşturur. HbF, 2 alfa ve 2 gama globinden oluşur ve Glisin ve Alaninden oluşan gama globulin zincirleri ile iki tipe ayrılır. Hemoglobin Gama (HBG) geninin reaktivasyonu veya aşırı ekspresyonu nedeniyle artan HbF seviyeleri özellikle talasemi de aneminin şiddetini hafifletir. HbF düzeyi yüksek olan hastalarda, hastalığın mortalite ve morbidite riski azalır.

HbF üretiminin moleküler düzenleyicileri ile, Hidroksiüre gibi ilaçlar arasında önemli ilişkililer yayınlanmıştır. HbF'nin ekspresyonunda en önemli üç lokus; 11p15.4'te HBG2, 2p16.1'de BCL11A ve 6q23.3'te HBS1L-MYB intergenik bölgedir. Bu lokuslarda tek nükleotid polimorfizmleri (TNP'ler) HbF üretimini etkilemektedir.

HbF indükleyicilerden ve geliştirilen tedavilerden yararlanmak için hastaların tüm gen profillerinin saptanması gerekir. Merkezimize başvuran hastaların alfa ve beta genleri yanında, modifiyer genlerdeki beş önemli TNP'yi çalışarak, HbF indükleyici tedaviler ve diğer gen ve hücresel tedavi yöntemlerinden yararlanma durumlarını araştırmak amacı ile bu çalışmayı planladık.

Olgular ve Yöntem: Çalışmamızda, yaşları 1-44 yıl (Ort±SD: 14.52± 30.40) arasında değişen, on iki erkek, on üç kadın toplam yirmi beş olgu çalışmaya alındı. Olguların dokuzu TBT, on dördü TBOT, ikisi S+beta talasemi tanısı almıştı.

Yöntem olarak, her hastadan 5 cc EDTA'lı kan örneği alındı. DNA izolasyonu yapıldı, Beta Thal Modifier Strip Assay (Vienna Lab) kiti kullanılarak, TNP'lere bakıldı. Beta modifier genlerde incelenen TNP'ler: HBG2:g-158(C>T), BCL11A: rs1427407 (G>T), BCL11A: rs10189857 (A>G), HBS1L-MYB: rs28384513 (A>C) ve HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C) idi.

Sonuçlar: Yirmi beş olguda, 34 heterozigot ve 9 homozigot olmak üzere toplan 43 TNP saptandı.(Tablo1) Polimorfizmlerin dağılımına baktığımızda; HBG2:g-158(C>T), bir olguda homozigot (%2.3), BCL11A: rs1427407 (G>T) on iki olguda heterozigot (%27.9), BCL11A:rs10189857 (A>G) beş olguda homozigot (%11.6), dokuz olguda heterozigot(%20.9), HBS1L-MYB: rs28384513 (A>C) üç olguda homozigot (%7) altı olguda heterozigot (%14) ve HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C) yedi olguda heterozigot (%16.2) bulundu. TNP'lerin olgulara göre dağılımı Tablo 2 de özetlenmiştir. On dört TBOT olgusunda 27 (%62.8), dokuz TBT olgusunda 13 (%30.2) ve iki S+Beta talasemi olgusunda üç (%7) TNP bulundu.

Tartışma ve sonuç: Beta talaseminin moleküler tanısında, β-talasemi mutasyon yanında alfa talasemi mutasyonu ve beta modifier genlerin, bakılması önemlidir. HbF yapımını indükleyen en az üç majör gene, HBG2, BCL11A ve HBS1L-MYB, ait TNP lerin β-talasemili hastalarda HbF varyasyonundan %20-50 arasında sorumlu olduğu yayınlanmıştır. Çalışmamızda 25 olgumuzda, BCL11A gen bölgesinde %48.8 heterozigot ve %11.7 homozigot olarak en sık, ikinci sıklıkta HBS1L-MYB gen bölgesinde %30.2 Heterozigot ve %7 homozigot ve HBG2:g-158 geninde %2.3 homozigot TNP saptadık.

Talasemi hastalarının klinik fenotipini erken bir aşamada tanımlamak hastalığın etkin yönetimi için önemlidir. Bunun için β-talasemili her hastanın ayrıntılı moleküler tanısının konması, alfa ve beta gen analizleri yanında beta genini etkileyen değiştirici genlerin bakılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Beta Talasemi, Hb F, Tek nükleotid polimorfizmler

Kaynaklar

1. Mohammad STN, Iberahim S, Ab Rahman WS et al. Single Nucleotide Polymorphisms in XMN1-HBG2, HBS1L- MYB, and BCL11A and Their Relation to High Fetal Hemoglobin Levels That Alleviate Anemia. Diagnostics (Basel). 2022 Jun 2;12(6):1374. doi: 10.3390/diagnostics12061374.
2. Hariharan P, Gorivale M, Sawant P, et al. Significance of genetic modifiers of hemoglobinopathies leading towards precision medicine. Sci Rep. 2021 Oct 22;11(1):20906. doi: 10.1038/s41598-021-00169-x.
3. Jiang F, Li J, Zhou JY et al.Regulatory Single Nucleotide Polymorphism rs368698783 (G>A): a Genetic Modifier of Hb F Production Only under Erythropoietic Stress Characteristic for β-Globin Chain Deficiency? Hemoglobin. 2019 Jan;43(1):73-75. doi: 10.1080/03630269.2019.1588130. Epub 2019 May 20.
4. Lai Y, Chen Y, Chen B et al. Genetic Variants at BCL11A and HBS1L-MYB loci Influence Hb F Levels in Chinese Zhuang β-Thalassemia Intermedia Patients. Hemoglobin. 2016 Nov;40(6):405-410. doi: 10.1080/03630269.2016.1253586.
5. Keyhani E, Vesiehsari MJ, Kakroodi ST, et al. The Impact of XmnI-HBG2, BCL11A and HBS1L-MYB Single Nucleotide Polymorphisms on Hb F Variation of Hematologically Normal Iranian Individuals. Hemoglobin. 2016 Jun;40(3):198-201. doi: 10.3109/03630269.2016.1160920

Tablo 1. Tek nükleotid polimorfizm dağılımı (n:43)

Tek nükleotid polimorfizmi (n:43)	*Heterozigot n %*	*Homozigot n %*
HBG2:g-158(C>T)	0 0	1 2,3
BCL11A:rs1427407 (G>T)	12 27,9	0 0
BBCL11A:rs10189857 (A>G)	9 20,9	5 11,7
HBS1L-MYB:rs28384513 (A>C	6 14	3 7,0
HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C)	7 16,2	0 0
Toplam	34 79	9 21

Tablo 2. Hastalarda tek nükleotid polimorfizm dağılımı (n:25)

Tek nükleotid polimorfizmi (n:43)	*TBOT n %*	*TBT n %*	*S+BETA TALASEMİ n %*
HBG2:g-158(C>T)	1 2,3	0 0	0 0
BCL11A:rs1427407 (G>T)	8 18,6	3 7,0	1 2,3
BCL11A:rs10189857 (A>G)	7 16,2	6 14,0	1 2,3
HBS1L-MYB:rs28384513 (A>C)	5 11,7	3 7,0	1 2,3
HBS1L-MYB: rs9399137 (T>C)	6 14	1 2,3	0 0
Toplam	27 62,8	13 30,3	3 6,9

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-58 Referans Numarası: 396

KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA TÜM EKZOM DİZİ ANALİZİYLE GENETİK TANININ ARAŞTIRILMASI

Esra Işık[1], Tahir Atik[1], Zeynep Karakaş[2], Nazan Sarper[3], Nihal Karadaş[1], Deniz Tuğcu[2], Mustafa Bilici[2], Yeşim Aydınok[1], Ferda Özkınay[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kalıtsal hemolitik anemiler (KHA) eritrosit yapımında veya yapısında görevli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanan bir grup heterojen genetik hastalıktır. Klinik bulgular ve konvansiyonel laboratuvar tetkikleri ile altta yatan özgün moleküler etiyolojiyi belirlemek her zaman mümkün değildir. Yeni nesil dizi analizi (NGS), kalıtsal hemolitik anemilerin tanısında önemli avantajlar sağlar. Özellikle nadir tiplerden sorumlu olan genetik defektlerin ortaya konulabilmesi için geniş kapsamlı moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, talasemi dışında nadir görülen KHA'larda sorumlu moleküler etiyolojiyi belirlemektir.

Yöntem: Bu çalışmaya, KHA tanısı ile takip edilen ancak konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamamış olan ve aynı ailede birden fazla etkilenmiş birey ve/veya akraba evliliği olan altı aileden 13 olgu alındı. Bu çalışmadan önce, etkilenmiş bireyler KHA'dan sorumlu 61 geni içeren bir NGS paneli ile değerlendirilmişlerdi, ancak moleküler etiyoloji belirlenememişti. Altı aileden dokuz olgu tüm ekzom sekanslama (WES) ile analiz edildi. Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu (20-6.1T/42) tarafından onaylandı.

Bulgular: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda NGS paneli ile değerlendirilmiş olup moleküler tanı konulamayan olgulardan tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi veya HPLC ile talasemi dışlanan altı aile seçildi (Şekil 1). Tüm ekzom dizi analizi sonucunda beş ailede kalıtsal hemolitik anemiden sorumlu olduğu bilinen iki gende (*HBB* ve *PKLR*) üç farklı varyant saptandı. Aile 1 ve 4'te, WES

temelli CNV analizi ile *PKLR* geninde c. 1437-?_1618+?del varyantı belirlendi. Long-range PCR yöntemi ile etkilenmiş olguların varyantı homozigot ve ebeveynlerin de heterozigot olarak taşıdığı gösterildi (Şekil 2). Aile 2'de, proband ve etkilenmiş babasında, *HBB* geninde unstabil hemoglobin oluşumuna yol açan heterozigot c.415G>C varyantı saptandı. WES analizi sonucunda "Hb Brockton" varyantının saptanması üzerine her iki olguda taze alınan örnekler üzerinde HPLC tekrarlandı. HPLC sistemde kısa programda ayrışmayan ancak varyant programda proband ve baba için sırasıyla %15,3 ve %15,1 konsantrasyonda HbA'dan hafifçe daha hızlı varyant Hb belirlendi (Şekil 3). Aile 3 ve 5'te *PKLR* geninde c.1516G>A (Val506Ile) varyantı (rs8177988) etkilenmiş bireylerde homozigot olarak bulundu. Bu varyant daha önce GnomAD veritabanında 0,00436 sıklığında bildirilmiş olup, ClinVar veritabanına benign olarak kaydedilmişti. Ancak c.1516G>A varyantı her iki ailede de hastalık ile uyumlu segrege oldu ve bu ailelerde hemolitik anemiden sorumlu olabilecek başka aday gen bulunamadı. In-house veri tabanımız yeniden değerlendirildiğinde, *PKLR* c.1516G>A varyantının minör allel sıklığının yüksek (%2,4) olduğu ve bu varyantı homozigot olarak taşıyan tüm vakaların KHA fenotipine sahip olduğu görüldü. Moleküler analiz sonrası hastaların pirüvat kinaz enzim aktivitesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü ve enzim aktivitesi artmış olarak bulundu. Literatürde, *PKLR* defektlerinde pirüvat kinaz enzim aktivitesinin artmış olarak saptanabileceği bildirilmiştir. *PKLR* c.1516G>A varyantının patojenik olduğu ve iki ailemizde hemolizin olası nedeni olabileceği düşünüldü. Aile 6'da ise moleküler etiyoloji belirlenemedi.

Sonuç: Bu çalışmada WES, konvansiyonel laboratuvar analizleri ve NGS paneli ile tanı konulamamış olan nadir KHA'lı hastalarında, moleküler etiyolojinin belirlenmesini sağlamıştır. Globin genlerinin ve kopya sayısı değişikliklerinin analizi moleküler tanı başarısını artırmıştır. PKLR c.1516G>A varyantının Türkiye'de kurucu etki nedeniyle ortaya çıkmış patojenik varyant olduğu düşünülmüştür. Ancak varyant ile hemolitik anemi arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için ileri fonksiyonel analizlerin yapılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal hemolitik anemi, tüm ekzom sekanslama, PKLR, HBB, genotip- fenotip ilişkisi

Kaynaklar

Agarwal, A. M., et al, Br J Haematol 2016; 174(5): 806-814.

Fermo, E., et al, Front Physiol 2021; 12: 684569.

Jamwal, M., et al, J Mol Diagn 2020; 22(4): 579-590.

Kim, Y., et al, Blood Res 2017; 52(2): 84-94.

Moo-Penn, W. F., et al, Biochemistry 1988; 27(20): 7614-7619.

Negri Arjona, S., et al, Hemoglobin 1992; 16(6): 511-514.

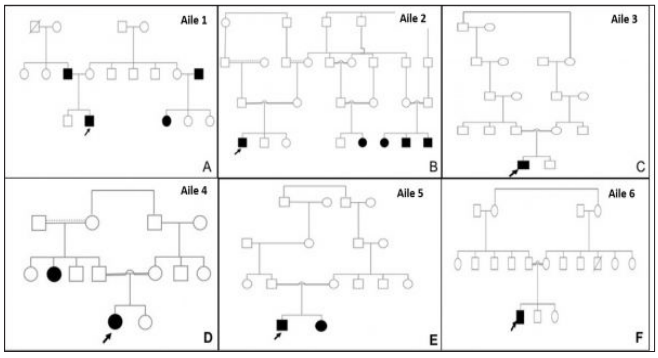
Roy, N. B., et al, Br J Haematol 2016; 175(2): 318-330.

Russo, R., et al, Haematologica 2016; 101(5): 515-517.

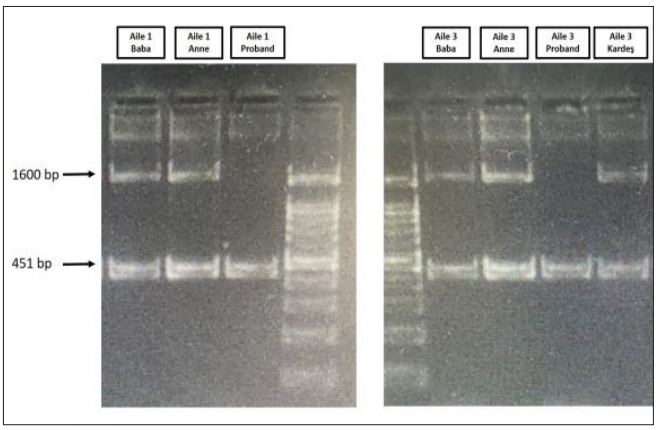
Russo, R., et al, Am J Hematol 2018; 93(5): 672-682.

Tsoi, W. C., et al, Hemoglobin 1998; 22(4): 397-400.

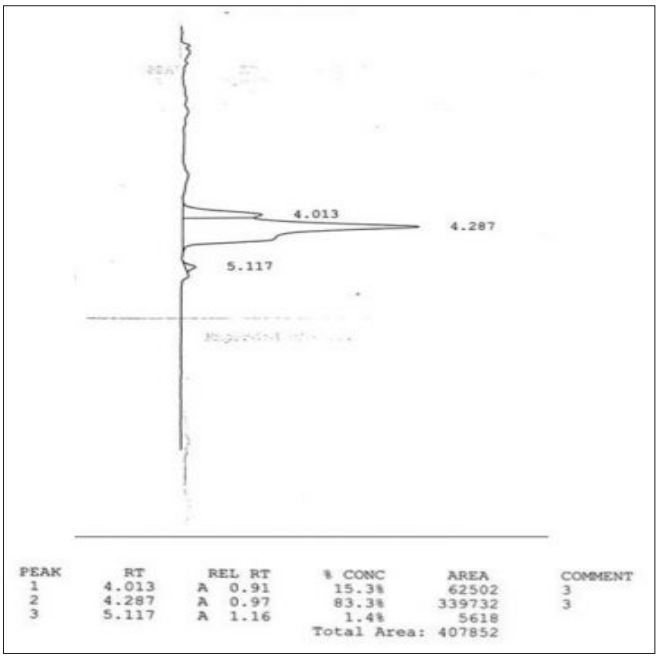
Ulukutlu, L., et al, Hemoglobin 1989; 13(5): 509-513.



Şekil 1. Ailelere ait aile ağaçları



Şekil 2. Aile 1 ve Aile 4'te PKLR geni 11. ekzon delesyonunu gösteren long-range PCR görüntüsü



Şekil 3. Olgu 6'da varyant hemoglobini gösteren HPLC

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-59 Referans Numarası: 454

YENİ NESİL DİZİLEME ANALİZİ İLE KALITSAL HEMOLİTİK ANEMİ TANISI

Zeliha Güzelküçük [1], Turan Bayhan[1], Ahmet Cevdet Ceylan[2], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Namık Yaşar Özbek[1], Neşe Yaralı[1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü
[2]Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü

Giriş: Konjenital hemolitik anemiler eritrosit membranı, metabolizması, yapısı veya üretimindeki değişikliklerin neden olduğu heterojen ve nadir görülen bozukluklardır. Klinik ve laboratuvar bulguların çoğu ortak olması ve kimi hastaların tanı öncesi transfüze edilmesi veya spesifik tanısal testlerinin olmaması nedeniyle zaman zaman tanı zorluğu yaşanmaktadır. Patogenezinde çok geniş bir dağılım gösteren genetik anormallikler sorumlu olabilmektedir. Genetik incelemelerin etkin bir şekilde kullanımı ile bu hastalarda tanıya ulaşmak mümkün olabilmektedir.

Amaç: Kalıtsal hemolitik anemi düşünülen ve kalıtsal hemolitik anemi yeni nesil dizileme analizi paneli çalışılan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem: Kalıtsal hemolitik anemi paneli kapsamında 53 geni kodlayan ekzonları kapsayan primerler kullanılarak ilgili bölgelere yeni nesil dizileme yöntemi uygulanarak araştırılmıştır. Gen panelleri 4 ayrı bölüme ayrılmıştır. Panel 1: CDAN1, C15ORF41, SEC23B, KIF23, KLF1, ALAS2, HSPA9, SLC25A38, SLC19A2, YARS2, PUS1, TRNT1, ABCB7; Panel 2: GATA1,

LPIN2, GLUT1, ATP11C, SPTB, SPTA1, SLC4A1, EPB42, EPB41, GYPC, PIEZO1, KCNN4; Panel 3: RHAG, ABCB6, ABCG5, ABCG8, XK, COL4A1, G6PD, PKLR, ENO1, AK1, ALDOA, GPI, NT5C3A; panel 4: GCLC, GPX1, GSR, GSS, HK1, BPGM, PGK1, TPI1, HBB, HBA1, HBA2, HBD, HBG1, HBG2, ANK1 gen bölgelerini içermektedir. Daha önce bildirilmeyen veya patojenitesi net olmayan sonuçlar klinik ve laboratuvar bulgular ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Toplam 32 çocuk hastanın sonuçları değerlendirildi. 32 hastanın yedisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. 32 hastanın 25'ünde (%78.1) ise farklı genetik anormallik saptanmış olup 16 hastaya herediter sferositoz (HS), 3 hastaya kongenital diseritropoietik anemi (CDA), 2 hastaya fitosterolemi, 1 hastaya pürivat kinaz (PK) eksikliği, 1 hastaya pirimidin 5'nükleotidaz eksikliği, 1 hastaya trioz fosfat izomeraz eksikliği tanısı konuldu. Klinik ve laboratuvar bulguları ile ön tanı ile genetik inceleme sonrası ulaşılan kesin tanı 10 hastada uyumluyken, 5 hastada diğer testler ile konulan tanının değiştiği görüldü. Tablo 1'de hastaların klinik ve laboratuvar bulguları görülmektedir.

Tartışma: Kalıtsal hemolitik anemili hastaların doğru tanı alması tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi ve ailelere genetik danışma verilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Klinik bulgular, hastalıklara spesifik tanısal testleri içeren laboratuvar bulgularla tanı konulamayan hastaların çoğunda yeni nesil dizileme analizi ile tanıya ulaşmak mümkün olabilmektedir. Hastalarımızın çoğunluğunda kalıtsal hemolitik anemi ile ilişkili olabilecek mutasyonlar saptanmıştır. Bu sonuç ile tanı karışıklığı olan kalıtsal hemolitik anemili hastalarda kapsamlı genetik incelemelerin fayda sağlayacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: yeni nesil dizileme analizi, kalıtsal, hemolitik anemi

Tablo 1. Hastaların klinik, ön tanı ve genetik analiz sonuçları

Sıra No	Yaş	Cinsiyet	Klinik	Düzenli Transfüzyon	İlk Tanı	Son Tanı	Mutasyon
1	11	E	SM	-	HS	HS	ANK 1
2	8	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	Fitosterolemi	ABCG5
3	14	E	HSM	-	HS	HS	SPTB,SPTA1
4	20	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	-	Panel normal
5	20	K	SM	-	KNSHA	-	Panel normal
6	18	E	SM	-	Metabolik hastalık?	-	ALDOAKIF23
7	10	E		-	KNSHA	CDA	KLF
8	12	K		-	HE	-	Panel normal
9	16	E	SM	-	HS	CDA	SEC23
10	10	K	SM	-	HS	HS	SPTB
11	4	K	HSM	-	HS	HS	SLC4A1
12	16	K	HSM	Bağımlı	CDA	HS	ANK 1
13	15	K	HSM	Bağımlı	HS	HS	ANK1
14	10	E	HSM	Bağımlı	Sideroblastik anemi	Sideroblastik anemi	SLC25A38
15	13	E	SM	-	KNSHA	Fitosterolemi	ABCG5
16	9	K	SM	-	KNSHA	HS	SPTB
17	11	E	SM	Bağımlı	PK eksikliği	TPI eksikliği	TPI1
18	12	K	SM	-	HS	5' nükleotidaz eksikliği	UMPH1
19	8	K	HSM	Bağımlı	PK eksikliği	CDA	C15ORF41
20	1	E		-	HS	HS	SLC4A1
21	12	E	SM	-	HS	HS	SLC4A1
22	13	E	SM	-	KNSHA	HS	ANK1
23	1	E		-	KNSHA	-	Panel normal
24	12	E	HSM	-	HS	HS	ANK1,EPB42
25	2	E		-	KNSHA	-	Panel normal
26	1	K		-	KNSHA	HS	SPTB
27	14	K	HSM	Bağımlı	HS	HS	SPTB,ANK1
28	12	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	HS	SPTB,ANK1
29	14	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	-	Panel normal
30	16	K	HSM	Bağımlı	KNSHA	PK eksikliği	PKLR
31	15	K	SM,	-	KNSHA	-	Panel normal
32	15	K	SM	-	KNSHA	HS	SPTB

*SM: splenomegali, HSM: hepatosplenomegali, HS: herediter sferositoz, PK: Piruvat kinaz, CDA: kongenital diseritropoetik anemi, KNSHA: kalıtsal non sferositik hemolitik anemi

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-60 Referans Numarası: 204

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HÜCRELERİNİN HEMATOGONLARDAN AYIRT EDİLMESİ İÇİN VGG19 İLE MAKİNE ÖĞRENME MODELİ GELİŞTİRİLMESİ

Davut Albayrak[1], Mehmet Kağan Albayrak[2], Canan Albayrak[3]

[1]Medicalpark Samsun Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Vakfı Koleji, Samsun
[3]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Samsun

Derin öğrenme, makine öğrenmesinin daha gelişmiş bir şeklidir. Resimlerdeki nesnelerin türlerini ayırt etmekte, insan sesini ayırt etmekte, küme ayırt etmek/kapılamak gibi birçok alanda uygulamaları bulunuyor. Tıpta tomografi görüntülerinden tanıya gitme, hücre türlerini ayırt etme, histolojik tanı gibi alanlarda geliştirilmiş modeller vardır. VGG19, Convolutional Neural Network (CNN) türünde, çok tabakalı ve tabakaları transfer öğrenme için tasarlanmış uygun bir modeldir. Kullanıcılara açık (açık kaynak) ve ön-eğitilmiş modeldir. Tensorflow-keras kütüphanesinde bulunmakta ve ücretsiz indirilebilmektedir. Resim sınıflarını ayırt etmede kullanılmaktadır. Accuracy doğruya doğru demeyi anlatmakta ve 1 e yakın oldukça değerli ve loss, taraf tutmayı (bias) anlatır ve sıfıra ne kadar yakın ise o kadar iyidir. Biz bu çalışmada, akut lenfoblastik lösemi (ALL) hücrelerinin hematogonlardan ayırt edilmesi için derin öğrenme/yapay zeka modeli geliştirilmesi ile morfolojik değerlendirmede makine öğreniminin önemini hematologların dikkatine getirmek istedik.

Yöntem: Python programlama dili kullanıldı. Imagenet ile ön eğitilmiş VGG19 CNN modeli, keras kütüphanesinden indirildi ve iki kademeli transfer öğrenme uygulandı. Model, ALL hücrelerini ayırt etmesi için transfer öğrenmeye şöyle hazırlandı: Birinci kademe: Modelin, FCC tabakaları çıkarıldı ve geriye kalan tabakaların öğrenmesi dondurulduu. Çıkarılan tabakaların yerine yeni öğrenebilir tabakalar(FCC tabakaları,layers) eklendi. ALL hücrelerini öğrenme ve öğrenmenin doğrulaması için açık kaynak C_NMC_2019 Dataset kullanıldı. Bu veri tabanında, öğrenme (training) klasöründe resim sayıları: ALL için 2397 resim ve hematogon için 1130 resim vardı. Doğrulama klasöründe resim sayıları: ALL için 2457 ve hematogon için 3.553 idi. Resim formatı bmp ve pixel 450*450 idi. Öğrenme klasörüne resim sayılarını artırmak amacıyla, resim artırma (augmentation) yöntemleri uygulandı. Modelin eğitiminde, parametreler, resim ön işleme (224*224 pixel*3; batch= 8, epoch =4, olarak ayarlandı. Model eğitildikten sonra modelin birinci sürüm ölçek (metrics) sonuçları: accuracy: 0,81 ve loss 0,45 olarak elde edildi. Modelin ikinci sürümünde, ince ayar denilen yöntem uygulandı ve eğitimi engellenmiş tabakalar eğitime açıldı. Modelin eğitiminde, parametreler, resim ön işleme (224*224 pixel*3; batch= 16, epoch =6) olarak ayarlandı. Adam optimizasyon yönteminin öğrenme katsayısı küçültüldü. Sonuçta ikinci sürümde, ölçekler başarılı bir seviyeye ulaştı: öğrenme setinde: accuracy=0,9107 ve loss 0,2238;doğrulama setinde: accuracy=0,8936 ve loss 0,2801 idi. İkinci sürümde başarılı bir model ede edildi.

Tartışma: Akut lenfoblastik lösemide lösemik blastlar ile normal lenfoblastlar (hematogon) birbirine çok benzemektedir. Bunların birbirinden morfolojik olarak ayırt edilmesi önemlidir ve özellikle ALL-L1 de zordur. Flowsitometri ayırt etmeyi, oldukça kolaylaştırmıştır. Fakat cihazın çok sınırlı yerlerde olması, erişim sınırlamalar yanında, cihazda çalışanların yorumlama yapmada yetersizlikleri önemli ve uygulamada aşılması zor sorundur. Günlük pratikte, çıktılar yapılan yetersiz ve yanlış yorumlar sürpriz bir şekilde ulaşılabilme zorluğundan daha öndedir.

Derin öğrenme modeli, hızlı değerlendirme yaptığından ve bilgisayar ve kamera dışında ek bir araç gerektirmediğinden yaygın kullanılabilme imkanına sahiptir. Makine öğrenimi ile sınıflama hematologlara yoğunluk sebebiyle fark edemediği blastların varlığını hatırlatma imkanı sebebiyle de en tecrübeli hematologlara bile önemli bir katkı vermeye adaydır. Makine öğrenimi modeli hematologların konuya katılmaları ile daha iyi ayırt etme sağlayacak şekilde gelişecektir.

Anahtar kelimeler: lösemi, blast, hematogon, makine öğrenimi, transfer learning, morfoloji, convolutional neural network, leukemia

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-61 Referans Numarası: 93

PEDİATRİK BURKİTT LENFOMALARDA MİRNA-SEQ İLE BELİRLENEN MİRNA SEVİYELERİNİN NON-İNVAZİF TANI BİYOBELİRTEÇ POTANSİYELLERİ

Esra Esmeray Sönmez[1], Xiaozhou Hu[1], Hongling Yuan[2], Ayla Anar[3], Tevfik Hatipoğlu[1], Zuhal Önder Siviş[4], Bengü Demirağ[5], Eda Ataseven[6], Dilek İnce[7], Zekiye Altun[2], Safiye Aktaş[2], Nazan Özsan[8], Taner Kemal Erdağ[9], Yavuz Selim Ayhan[10], Begümhan Demir Gündoğan[11], Nazan Çetingül[12], Erdener Özer[13], Tezer Kutluk[14], Nur Olgun[15], Can Küçük[1, 16]

[1]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi; İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir
[2]Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[3]İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir
[4]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir
[5]SBÜ. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
[6]Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir
[7]Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[8]Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi, İzmir
[9]Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[10]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin
[11]Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Mersin Üniversitesi, Mersin
[12]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi, İzmir
[13]Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[14]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara
[15]Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[16]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

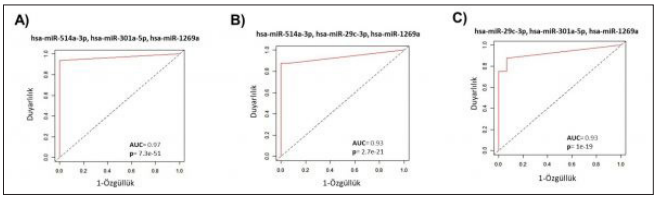
Giriş: Pediatrik Burkitt lenfoma (pBL) çocuklarda en sık gözlemlenen non-Hodgkin lenfoma türüdür. Oldukça hızlı büyüyen ve agresif karakteristiğe sahip pBL'nin tanısının hızlı biçimde konulup tedaviye kısa sürede başlanması gerekmektedir. pBL tanısının konulabilmesi için uygulanan ve tümör biyopsi temini içeren invazif yöntemlerin yerini alabilecek non-invazif tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. miRNA'ların kanser hastalarının plazma örneklerinde yüksek ifade edilmesi durumunda non-invazif tanıyı geliştirme potansiyelleri bulunmaktadır. pBL hasta plazmalarındaki miRNA'ların ifade profilleri ve pBL tanısını geliştirme potansiyelleri önceden incelenmemiştir. Bu çalışmada pBL hasta plazmalarında ifadesi artan dolaşımsal serbest ve ekzozomal miRNA'lar miRNA-seq ile belirlenerek miRNA seviyelerinin non-invazif (invazif olmayan) tanı biyobelirteç potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Tanı esnasında 17 pBL olgusuna ait tümör doku ve çevresel kan örnekleri yanı sıra kontrol grubu olarak 15 obstrüktif uyku apnesi (OSA) olgusuna ait tonsil doku ve çevresel kan örnekleri temin edildi. FFPE tümör, dolaşımsal serbest ve ekzozomal miRNA izolasyonları uygun Qiagen kitleriyle gerçekleştirildi. OSA tonsil dokularında $IgD^{-}/CD38^{+}/CD77^{+}$ fenotipli sentroblast hücreleri FACS ile ayrıştırıldıktan sonra total miRNA örnekleri miRNeasy Micro Kit (Qiagen, Almanya) kullanılarak izole edildi. Agilent 2100 BioAnalyzer cihazıyla miRNA örneklerinin boyut ve konsantrasyonları değerlendirilerek NUGEN Ovation® SoLo RNA-Seq System ile miRNA-seq kütüphaneleri hazırlandı. NovaSeq 6000 yeni nesil dizileme sistemi aracılığıyla tek uçlu, 50 bç uzunluğunda ve her bir miRNA örneği için ~10 milyon adet NGS okuması (*İng*. reads) elde edildi. Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkla ifade edilen miRNA'lar miRDeep2 programını içeren biyoinformatik iş akışı ile belirlendi. İfadesi artan miRNA'ların tanısal potansiyelleri easyROC (sürüm: 1.3.1) programıyla alıcı işletim karakteristiği (*İng*. receiver operating characteristic [ROC]) eğrisi altındaki alan (AUC) belirlenerek değerlendirildi. miRNA-seq sonuçlarının çapraz teyidi seçili miRNA'ların qRT-PCR deneyleri ve doğrusal regresyon analizleriyle gerçekleştirildi.

Sonuçlar: pBL olgularındaki total dolaşımsal serbest miRNA konsantrasyonları kontrol grubu örneklere kıyasla anlamlı biçimde yüksekti. miRNA-seq analizleriyle tümör doku örneklerinde toplam 409 adet miRNA'nın ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı (log2FC>1, FDR<0.05) olarak arttığı belirlendi. Plazma örneklerinde ise kontrol grubuna kıyasla 35 dolaşımsal serbest ve 128 dolaşımsal ekzozomal miRNA'nın ifadesinde artış gözlemlendi. pBL tümör dokularında ifadesi yüksek olan miRNA'ların ROC analizleri hsa-miR-143-5p, hsa-miR-654-3p, ve hsa-miR-10400-5p ifade seviyelerinin pBL için tanısal biyobelirteçler olabileceğini gösterdi. pBL plazmalarında yüksek ifadeli dolaşımsal serbest ve ekzozomal miRNA'ların tek veya entegre ROC analizleri, özellikle dolaşımsal ekzozomal miRNA'ların bazı üçlü kombinasyonlarının non-invazif tanı geliştirme potansiyeline (AUC>0.9) sahip olduğunu gösterdi (Şekil 1). Seçili miRNA'lar kullanılarak gerçekleştirilen qRT-PCR deneyleriyle miRNA-seq analiz sonuçlarının hem tümör doku miRNA hem de plazma miRNA seviyeleri için büyük ölçüde örtüştüğü gözlemlendi.

Tartışma: Sonuç olarak, bu projede pediatrik Burkitt lenfomanın invazif olmayan tanısını geliştirme potansiyeli bulunan ve plazma örneklerinde ifadeleri artan miRNA'lar miRNA-seq aracılığıyla belirlenmiştir. Rutin klinik değerlendirmelerle birlikte pBL hasta plazmalarında ifadesi artmış ekzozomal miRNA'lar hastanelerde qRT-PCR aracılığıyla tespit edilip hızlı tanı konmasına yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik Burkitt lenfoma, invazif olmayan tanı, dolaşımsal serbest miRNA, dolaşımsal ekzozomal miRNA, sıvı biyopsi.



Şekil 1. Dolaşımsal ekzozomal miRNA ifadelerinin üçerli gruplar halinde ROC eğri analizleri. Pediatrik BL dolaşımsal ekzozomal miRNA örneklerinde ifadesi anlamlı (p<0.005) biçimde artan (log2FC>1) miRNA'lar üçerli gruplar oluşturduktan sonra oluşturulan ROC eğrileri arasında AUC değerleri 0.9'dan büyük olanlar p değerleriyle birlikte gösterilmektedir.

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-62 Referans Numarası: 356

LENFOPLAZMASİTİK LENFOMADA YENİ NESİL DİZİLEME YÖNTEMİYLE MUTASYON İNCELEMESİNİN TANI VE TEDAVİ PLANINDA YERİ

Derya Koyun[1], Hale Kıvrak[2], Güldane Cengiz Seval[1], Seher Yüksel[2], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Işınsu Kuzu[2], Meral Beksaç[1], Osman İlhan[1], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı

Giriş: Lenfoplazmasitik lenfoma (LPL) hücrelerinde ağırlıkla MYD88 L265P (%93-97) mutasyonu (mut) bulunmakla birlikte, daha az oranlarda CXCR4 (%30-40), ARID1A (%17) ve CD79B (%8-15) mut.ları da vardır.[1-4] Biz bu çalışmada LPL tanılı olgularda saptanan mut.lar ve tedavi etkinliğini ilişkilendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Etik kurul onayı alınan çalışmaya 2013-2021 tarihleri arasında tanı almış, Ankara Üniversitesi Patoloji BD'de lenf nodu veya KI biyopsi örneklerinden yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile hedeflenmiş gen paneline bakılan 27 hasta dahil edilmiştir. Önemi tanımlanmış ek gen mut.ları da olmak üzere 38 mut bakılmıştır. Hastaların demografik özellikleri retrospektif olarak analiz edilerek, bu gen mut.larının tanı ve tedavideki yeri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tanı evresi bilinen 23/27 hastanın tümü evre 4 olup, hepsinde KI tutulumu vardı. Hastaların 24'ü (%89) $MYD88^{L265P}$, 1'i (%4) $MYD88^{L230N}$ mut. taşımaktaydı. 2 (%7) hasta ise $MYD88^{WT}$ (wild tip) idi. $MYD88^{WT}$ 1 hastada ek UBR5, diğerinde ARID1A ve EP300 mut. vardı.

$MYD88^{L265P}$ mut. olan 17 (%71) hasta $CXCR4^{WT}$, 7 (%29)'si ise $CXCR4^{MUT}$ idi. $MYD88^{L265P}$ mut. tüm hastalarda ortanca takip süresi 19.2 ay (aralık, 0.9-109 ay) idi. Tedavi öncesi ortanca Ig M düzeyi 23.1 gr/dl (aralık: 10.7-73.6), Hb düzeyi ise 10.3 gr/dl (aralık: 6.8-17.3) idi. Hastalar daha önce ortanca 2 (0-7) basamak tedavi almıştı. Hastaların yarısında (n=12) önceki tedavilere nüks/progresyon gözlemlenmiştir. 2 yıllık genel sağkalım (GS) 72%(%95 GA:46.4-99), 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) %71 (%95 GA: 26.3-100) olarak saptanmıştır (Şekil 1). Analiz tarihinde 10/18 (%55) hastanın tedavisi devam etmekteydi.

$MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT}$ ve $MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT}$ hastaların genel özellikleri benzer olup, istatistiksel olarak (io.) anlamlı fark gözlemlenmedi (p>0.05). Her iki grupta tedavi öncesi Ig M düzeyi ≥ 7gr/dL iken, anemi $CXCR4^{WT}$ olan grupta ılımlı olarak daha belirgindi. Takip süresi sonunda, 6 (%26) hastada

tam yanıt (TY), 1 (%19) çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), 3 (%11) kısmi yanıt (KY), 5 stabl hastalık (SD) (%19), 1 progresif hastalık (PD) (%4) yanıt ile tüm yanıt oranı (TYO) %56 idi. CXCR4^{WT} olan hastalar ılımlı kemosensitif (TY, ÇİKY, KY) olsa da, gruplar arasında YO açısından anlamlı fark yoktu (p=0.12). CXCR4^{WT} varlığının Ig M düzeyi düşmesi üzerine olumlu etkisi gözlenmekle birlikte, io. anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo 2).

CXCR4^{WT} olan grupta kemosensitif 3 hasta yanıt değerlendirme öncesi ibrutinib (ibr), 1 hasta rituximab kombine kemoterapi (KT) almıştı. Kemorefrakter 2 hasta ise tedavisiz takipteydi. CXCR4^{MUT} olan 2 hasta ise ibr'e dirençliydi ve 1 hastada ek CD79B mut vardı. CXCR4^{MUT} 4/7 hastada CXCR4^{S338X} klonalitesi vardı. CXCR4^{S338X} klonalitesi %13 olan hastada ibr tedavisine direnç, %2 olanda ise TY gözlenmiştir. CXCR4^{MUT}'un GS ve PFS üzerinde olumsuz etkisi olup, io. anlamlı değildi (p>0.05). MYD88^{L265PWT} mut. olan 2 hastada ise tedaviye yanıt gözlemlenmemiştir. Hastaların 1'i takipte aktif hastalık nedenli exitus olurken, diğerinde rituximab (R) KT ile hastalık progresyonu görülmüştür. Tüm hastalarda tanıda ayrıca UBR5 (n=13;%48), ARID1A (n=4;%15), TP53 (n=4;%15), NOTCH2 (n=1;%15), CD79B (n=1;%15) ek gen mut.ları saptanmıştır (Şekil 2A-B).

Sonuç: LPL tanı ve tedavisinde patogenezde rol alan bazı gen mut.larının NGS ile analizi yol göstericidir. Çalışmamızda, ağırlıkla çok sıra tedavi almış hasta grubunda, CXCR4^{WT} mut.'un ibr ve R kombine KT'ye çoğunlukla yanıtlı olduğunu, CXCR4^{MUT}'da ise ibr direncini ve artmış CXCR4^{S338X} klonalitesinde bu direncin belirginleştiğini gözlemledik. CXCR4^{MUT}'un yanıt, sağkalım, Ig M düzeyinde azalma gibi parametreler üzerinde etkisiz olması; çalışmaya alınan hasta sayısının az, takip süresinin kısa olması ve eşlik eden diğer mut.ların etkisi nedeniyle olabilir. Daha geniş hasta populasyonunda MYD88, CXCR4 ve diğer ek gen mut.larının önemini değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: LPL, NGS, MYD88, CXCR4

Kaynaklar

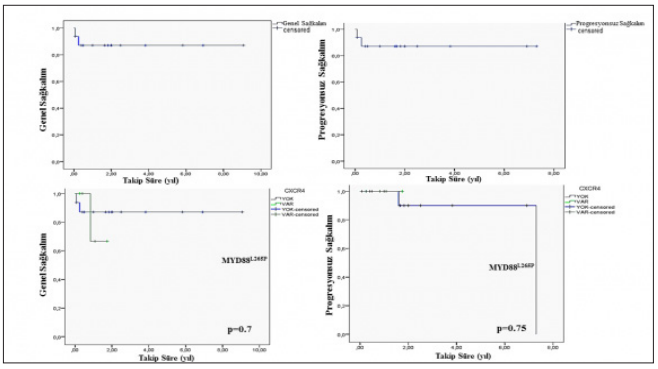
1. Fang H, Kapoor P, Gonsalves WI, et al. Defining Lymphoplasmacytic Lymphoma: Does MYD88L265P Define a Pathologically Distinct Entity Among Patients With an IgM Paraprotein and Bone Marrow-Based Low-Grade B-Cell Lymphomas With Plasmacytic Differentiation? Am J Clin Pathol. 2018;150(2):168–76.
2. Treon SP, Xu L, Liu X, Hunter ZR, Yang G, Castillo JJ. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(5):745–52.
3. Branagan AR, Lei M, Treon SP et al. Clinical application of genomics in Waldenstrom macroglobulinemia, Leukemia & Lymphoma 2021; 62(8) 1805-1815.
4. Hunter ZR, Yang G, Xu L, Liu X, Castillo JJ, Treon SP. Genomics, signaling, and treatment of Waldenström macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2017;35(9):994-1001.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

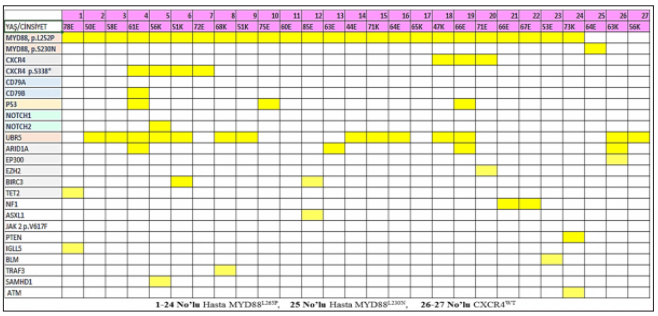
		LPL	
Cinsiyet	Erkek	17	%63
	Kadın	10	%37
Yaş		64 (44-85)	
Tanıdaki Evre	1	0	%0
	4	23	%85
	Bilinmeyen	4	%15
Tedavi basamak sayısı	0	2	%7
	1	7	%26
	2	5	%18
	3	2	%7
	4	1	%4
	5	1	%4
	6	0	%0
	7	1	%4
	Bilinmeyen	8	%30
Plazmaferez, OKHN, Cerrahi	Plazmaferez	3	%11
	OKHN	3	%11
Alınan Tedaviler	Standart KT	9	%33
	Rituximab	5	%19
	R+KT	5	%19
	İbrutinib	7	%26
	İbrutinib+KT	0	%0
	Lenalidomid	2	%7
	Len+KT	0	%0
	R+Len	1	%4
	R+ İbrutinib	3	%11
	Tedavisiz	2	%7
Tanıda kemik iliği tutulumu	Yok	0	%0
	Var	23	%85
	Bilinmeyen	4	%15
Tanıda Hemoglobin ≤11.5 gr/dL	Yok	7	%26
	Var	16	%59
	Bilinmeyen	4	%15
Tanıda Trombosit ≤100.000	Yok	20	%74
	Var	3	%11
	Bilinmeyen	4	%15
Tanıda Monoclonal IgM >7 g/dL	Yok	0	%0
	Var	21	%78
	Bilinmeyen	6	%22
Tedavi Yanıtı	TY/ÇİKY	7	%26
	KY	3	%11
	SD	5	%19
	PD	1	%4
	Bilinmeyen	11	%40

Tablo 2. CXCR4 mutasyonuna göre hasta özellikleri

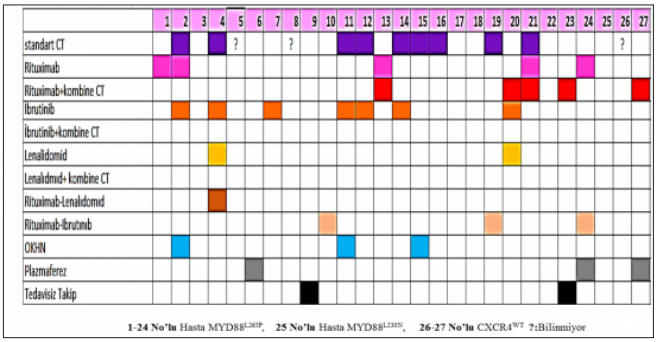
		MYD88^{L265P}/CXCR4^{WT}		MYD88^{L265P}/CXCR4^{MUT}		P
Yaş		64 (44-85)		61 (47-72)		0,63
Takip süresi		1.7 yıl (0.08-9.8)		0.83 yıl (0.25-1.75)		0,2
Cinsiyet	E	13	76%	4	57%	0,31
	K	4	24%	3	43%	
Tanıdaki Evre	4	15	88%	7	100%	0,35
	Bilinmeyen	2	12%	0	0%	
Tedavi Basamak Sayısı	<3	10	77%	3	60%	0,79
	≥3	3	23%	2	40%	
Tanıda Hb≤11.5 gr/dL	yok	3	20%	4	57%	0,21
	var	12	80%	3	43%	
Tanıda Ig M ≤4 gr/dL	yok	11	100,0%	6	100%	0,92
	var	0	0,0%	0	0%	
Tedavi sonrası Ig M ≥ 4 gr/dL	yok	5	45%	1	17%	0,68
	var	6	55%	5	83%	
Tüm Yanıt Oranı		6	66%	2	40%	0,37
Yanıt Durumları	TY/ÇİKY	5	56%	1	20%	0,12
	KY	1	11%	1	20%	
	SD	2	22%	3	40%	
	PD	1	11%	0	0%	



Şekil 1. Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım



Şekil 2A. LPL'de NGS ile tanımlanmış mutasyonlar



Şekil 2B. Tedavi Şeması

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-63 Referans Numarası: 342

ÇOCUKLUK ÇAĞI BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA MOLEKÜLER BELİRTEÇLER VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Fulya Küçükcankurt[1,2], Yücel Erbilgin[1], Tuğçe Sudutan[1], Zeynep Karakaş[3], Serap Karaman[3], Gül Nihal Özdemir[4,5], Çetin Timur[6,7], Tiraje Celkan[8,9], Müge Sayitoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]Altınbaş Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[4]Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Bölümü
[5]İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı
[6]İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü
[7]Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[8]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
[9]İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Genel Bilgi: Bifenotipik akut lösemiler (MPAL), blastların hem lenfoid hem de miyeloid soy spesifik belirteçlerini birlikte ifade ettiği nadir bir lösemi türüdür. MPAL hastalarının klinik idamesi ve risk tayini immünfenotipik özelliklere (akut lenfoblastik lösemi (ALL) ya da akut miyeloblastik lösemi (AML) benzeri) göre yapılmaktadır. MPAL hastaları genetik ve fenotipik olarak oldukça heterojen olup, moleküler belirteçler sınırlıdır. Güncel çalışmalarda, MPAL hastalarında hematopoetik hücrelerde soy değişiminden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin anlatımlarında bozulmalar bildirilmektedir. Çalışmanın amacı, ALL ve AML ile ilişkilendirilmiş moleküler belirteçlerin MPAL hasta grubundaki dağılımının belirlenmesi ve klinik ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Yöntem: Pediatrik hematoloji kliniklerinde tanı alan ve immunfenotiplerine göre MPAL olarak sınıflandırılan 46 hastaya ait kemik iliği örnekleri (B/M, n=29 ve B/T, n=11, B/T/M=3, (T/M n=1, bifenotipik ancak sınıflandırılamayan=2) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 5 (min:1-maks:16) olup, 14'ü kız, 32'si erkektir, tanı zamanı WBC sayısı medyan 21000 hücre/µl, Plt sayısı medyan 177200 hücre/µl'dir. Tanı kemik iliği örneklerinde ALL ve AML'ye özgü bilinen moleküler belirteçler (t(9;22), t(4;11), t(12;21), t(1;19), t(15;17), t(16;16), t(8;21) vb.), yeni tanımlanan moleküler prognostik göstergelerdeki varyasyonlar (*IKZF1*, *DUX4r*, *ZNF384r*) ve lenfoid/miyeloid soy değişiminden sorumlu *PAX5, NOTCH1, GATA1* ve *PU1* gen anlatımlarındaki değişimler RT-PZR, kantitatif RT-PCR ve Sanger dizileme yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Bulgular klinik veriler ile birlikte değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çocukluk çağı MPAL hastalarının %39'unda (18/46) *IKZF1* (n=5), *DUX4r* (n=4), *ZNF384r* (n=4), t(9;22) (n=1) ve t(12;21) (n=9) genlerinden en az birinde varyasyon saptanmıştır (Şekil 1). *IKZF1* ve t(9;22) varyasyonlarının hastalıksız sağkalım üzerine kötü etkisi belirlenirken (*p=0,005*), genel sağkalım analizlerinde *DUX4r*, *ZNF384r* varyasyonlarının orta/standart risk belirteçleri olduğu görülmektedir. Soy değişimi sürecinde önemli olan *PAX5, NOTCH1, GATA1* ve *PU1* gen anlatımları, MPAL alt fenotiplerine özgü bir anlatım göstermemiştir. Bununla birlikte, *DUX4r* sahip hastaların düşük/orta düzeyde, *IKZF1* delesyonu taşıyanların orta/yüksek düzeyde, *ZNF384r* veya t(9;22) taşıyan hastaların ise yüksek düzeyde *NOTCH1/PAX5* ekspresyonu gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2).

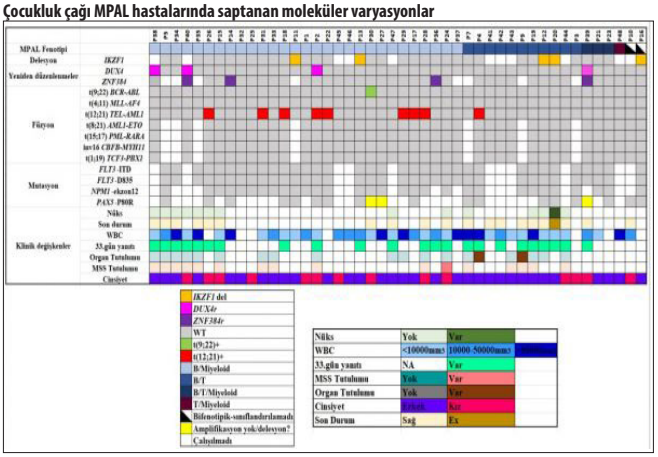
Sonuç: MPAL hastaları bilinen ALL/AML belirteçleri açısından taranmış, görülme sıklığı ve varyantların birlikteliği bakımından BCP-ALL'den farklı olduğu belirlenmiştir. Tek soy akut lösemilerde iyi prognostik gösterge olarak görülen *DUX4r* ve *ZNF384r* gibi belirteçlerin görülme sıklığı MPAL olgularında daha fazladır. Örnekler sahip oldukları varyasyonlara göre kümelendirildiklerinde, *NOTCH1* ve *PAX5* ekspresyon düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu varyantların doğrudan ya da dolaylı mekanizmalar ile lenfoid-miyeloid soy değişimden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin gen anlatımlarını etkilediğini düşündürmektedir. MPAL hastaları standart/orta risk grubunda kümelenmekle birlikte, *IKZF1* ve t(9;22) değişimleri MPAL'lar içerisinde de kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. MPAL hastalarında gerçekleştirilmiş çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Bu çalışmada elde edilen veriler görece kısıtlı bir kohortla çalışılmasına rağmen büyük kısmı ilk defa ortaya çıkartılmış özgün verilerdir. MPAL alt grubunun moleküler düzeyde daha iyi tanımlanması, hastaların tedavi süreçlerinin daha iyi yönetilmesine olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Bifenotipik Akut Lösemi, DUX4, IKZF, ZNF384r, lenfoid-miyeloid soy değişimi

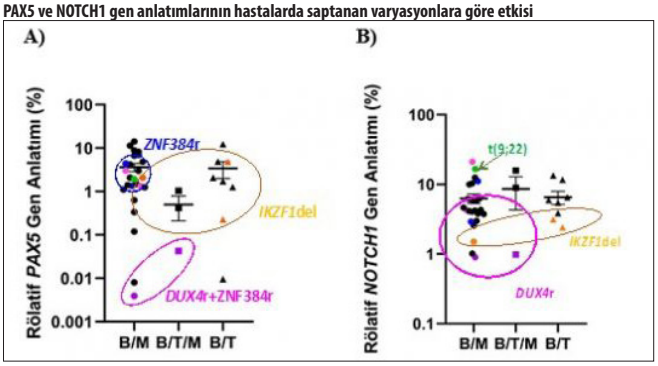
Kaynaklar

Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I, et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. Nature. 2018;562(7727):373-379. doi:10.1038/s41586-018-0436-0

Çocukluk çağı MPAL hastalarında saptanan moleküler varyasyonlar



PAX5 ve NOTCH1 gen anlatımlarının hastalarda saptanan varyasyonlara göre etkisi



■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-64 Referans Numarası: 246

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA FLT3 VE NPM1 MUTASYONLARININ KÜTLE SPEKTROMETRİSİYLE BELİRLENMİŞ METABOLİT ŞABLONLARLA İLİŞKİSİ

Selin Gerekci Yeşilyurt[1], Derya Koyun[2], Muhit Özcan[2], Selami Koçak Toprak[2], Can Özen[1]

[1]Orta Doğu Teknik Üniversitesi
[2]Ankara Üniversitesi

Akut Miyeloid Lösemi (AML), yüksek fenotipik ve genotipik heterojeniteye sahip hematolojik bir kanserdir. AML tanısı konan hastalar, spesifik tedavi rejimlerini belirleyen sitogenetik ve moleküler anormallik testlerine göre risk gruplarına ayrılır. Risk durumunun belirlenmesi önemli ölçüde zaman aldığından ve bazı acil hastaların acil tedaviye ihtiyacı olduğundan, mutasyon testleri tamamlanana kadar ilk tedavi rejiminin belirlenmesine temel oluşturacak bir yönteme ihtiyaç duyulmaktadır. Önerilen çalışmanın amacı, uygun ilk yanıt tedavisi için hızlı bir klinik yöntem sağlayacak olan Akut Miyeloid Lösemi hastalarında FLT3-ITD ve NPM1 mutasyonları ile ilişkili şablonları keşfetmektir. Hipotezin gerekçesi, glukoz ve amino asit metabolizması ile NPM1 ve FLT3-ITD mutasyonları arasında bir bağlantı olduğunu gösteren literatürdeki çalışmalara dayanmaktadır. NPM1 ve FLT3 mutasyonları, AML hastalarındaki yüksek sıklıklarına ve risk grubu belirlemedeki stratejik önemlerine göre seçilmiştir.

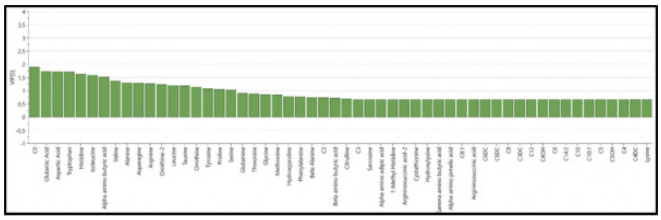
Mutasyonların metabolik patern belirlemesi, amino asit ve glukoz metabolizması ile yüksek oranda ilişkili olan amino asit ve açilkarnitin panellerinin LC-MS/MS ölçümleri ile sağlanmıştır. Ham verilerin ön işlenmesinden sonra, örnek grupları arasında sınıf ayrımını tanımlamak için tek değişkenli (ANOVA) ve çok değişkenli analizler (PCA ve PLS-DA) yapılmıştır. Ayırt etmede önemli güce sahip olan dikkat çekici analitler VIP analizi ile belirlenmiştir. Geliştirilen model, K-Fold çapraz doğrulama yöntemi ve permütasyon testi ile doğrulanmıştır. Yol analizi ile sınıf ayrımcılığındaki

en önemli yollar belirlenmiştir. Görselleştirme Metaboanalyst 5.0 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

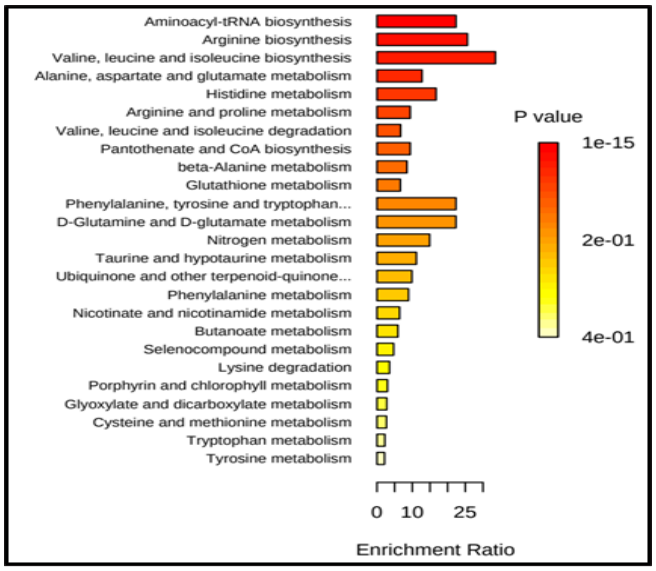
Temel Bileşen Analizi (PCA), örneklem gruplarının toplam varyansının %79'unun model tarafından açıklandığını göstermiştir. Sınıf ayrımını artırmak için Kısmi En Küçük Kareler-Diskriminant Analizi (PLS-DA) yapılmıştır. R2Y ve Q2 sırasıyla 0.845 ve 0.619 olarak bulunmuştur. PLS-DA modeli, K-kat analizi ve permütasyon testi ile doğrulanmıştır. Gerçekleştirilen tüm doğrulama deneylerinde, düşük bir çapraz doğrulama hatası gözlenmiştir. VIP analizinde sınıf ayrımına neden olan en önemli analitler sırasıyla C0 karnitin, glutamik asit, aspartik asit, triptofan ve histidin olarak bulunmuştur. Bu analitler ile yapılan yol zenginleştirme analizinde, aminoaçil t-RNA biyosentezi, arjinin biyosentezi, valin-lösin-izolösin biyosentezi, alanin-aspartat-glutamat metabolizması, histidin metabolizması ve arjinin-prolin metabolizması sınıftan sorumlu istatistiksel olarak anlamlı yolaklar olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, AML hastalarında NPM1 ve FLT3 proteinlerinin mutasyon durumunun tahmini için hedeflenen metabolomik yaklaşıma dayalı bir ön model geliştirilmiştir. Önerilen model, yüksek bir uyum değerine, geçerliliğe ve güçlü bir tahmin gücüne sahiptir. Modelin güvenirliği ve geçerliliği gelecekte yapılacak çok merkezli çalışmalarla daha da arttırılabilir.

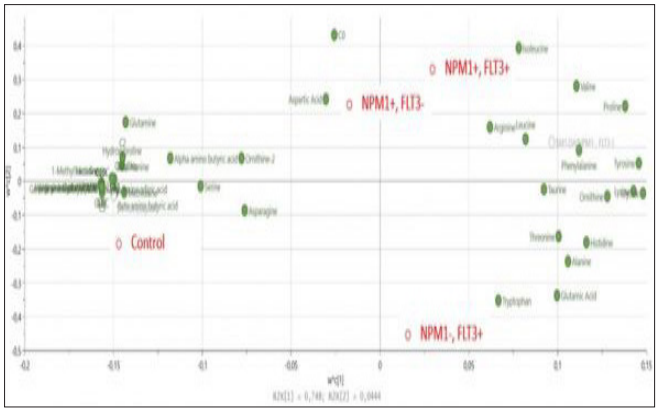
Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: Hematolojik Maligniteler, Akut Miyeloid Lösemi, Metabolomiks, Multivaryasyon Analizi, Kütle Spektrometresi



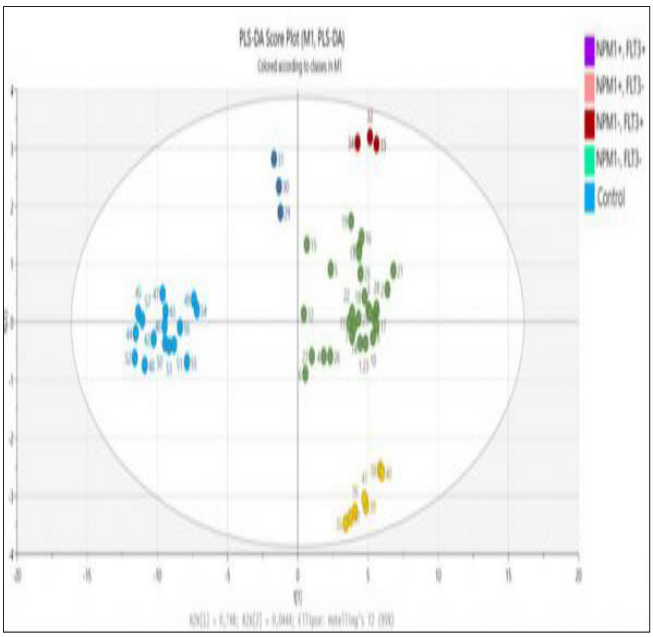
The result of VIP analysis



The result of pathway enrichment analysis



Loading plot of PLS-DA model. X variables (analytes) represents with green dot, Y variables (classes) represents with red dot.



PLS-DA Score plot. Each dot represents a patient sample. R2X[1] and R2X[2] symbolizes for Principal Component 1 and Principal Component 2, respectively. Each sample group was indicated with a different color.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-65 Referans Numarası: 243

ORAK HÜCRE HASTALARINDA SAĞ KALP FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERLE İNCELENMESİ VE BİYOBELİRTEÇLERLE KORRELASYONU

Berrak Çağla Şenol[1], Ömer Tepe[3], Emel Gürkan[2], Çağlar Özmen[3]

[1]Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana
[2]Çukurova Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,adana
[3]Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Amaç: Orak hücre hastalığı (OHH) ülkemizde özellikle Çukurova bölgesinde sıklığı en yüksek olan tek gen bozukluğuna bağlı gelişen hemoglobinopatiler arasındadır. Kronik hemolitik anemiye bağlı pulmoner hipertansiyon ve kardiak fonksiyon bozuklukları hastalarda majör morbidite ve mortalite nedenidir. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği OHH'da sıklıkla bulunmakta olup erken mortaliteden sorumludur. Pulmoner arteryel hipertansiyonu olan hastalarda, NT-proBNP düzeylerinin pulmoner arterlerde basınç artışının ve sağ ventrikül disfonksiyonunun şiddeti ile ilişkili olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, OHH'da gelişen miyokardiyal fibrozisin olumsuz bir sonucudur. Son yıllarda biyobelirteçlerin takibi ile miyokardiyal fibrozis oluşumunu ve buna bağlı hasarı belirleyebilmek üzere çalışmalar yoğunlaşmıştır. Biz de çalışmamızda, erişkin orak hücre hastalarında sağ kalp fonksiyonlarını konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlere ek olarak yine ekokardiyografik olarak ölçülen TAPSE ölçümleri ile değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca miyokard fibrozisi belirlemede Galektin-3, NT-proBNP, PICP, PIIINP gibi biyobelirteçlerle ekokardiyografik bulgular ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı'da takip edilen 19'u erkek,38'i kadın olmak üzere 57 orak hücre hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 20'si erkek, 36'sı kadın olmak üzere 56 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hasta grubunun 7'si HbSBeta talasemi, 50'si HbSS idi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar stabil dönemde idi. Tüm çalışma grubunda klinik ve laboratuvar parametreleri orak hücre hastalığının end-organ bulguları incelendi. Konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi 3S 1.5- 3.6 MHz transtorasik problu Vivid S5 kardiyovasküler ultrason sistemi ile yapıldı. NT-proBNP, PICP, PIIINP ve Gal-3'ün serum düzeyleri ELISA ile çalışıldı (USCN Wuhan USN Busines co. Ltd.).İstatistiksel analiz, IBM SPSS Statistics Versiyon 21.0 ile yapıldı.

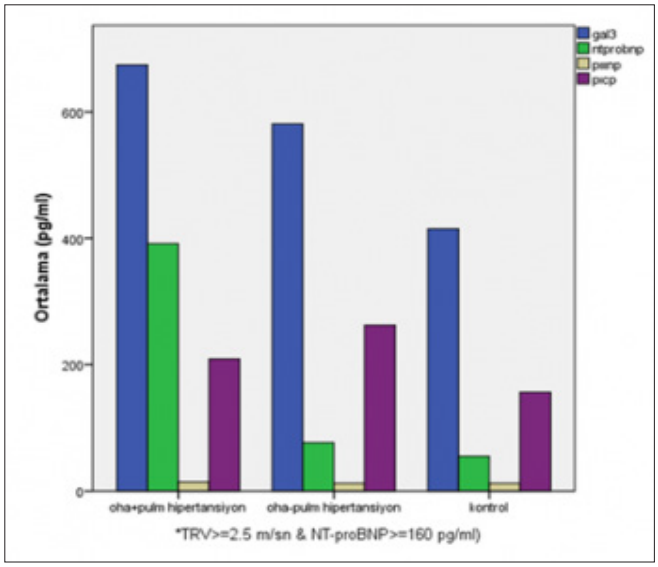
Bulgular: Hastalarımızın %12(7)'si HbS-β, kalanı ise HbSS idi. Kontrol grubuna göre LVEF korunurken, pulmoner arter sistolik basıncı (PABs), sağ atriyum çapı (RA), sağ ventrikül miyokard performans indeksi (RVMPI),

fraksiyonel alan değişikliği (FAD) ve triküspit yetersizlik hızı (TRV) ölçümleri hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulundu(p <0,001). TRV≥2,5 m/sn ve NT-proBNP düzeyi≥160 pg/ml düzeylerine göre pulmoner hipertansiyon (PH) tespit edilen orak hücre hastalarında, PH olmayan hasta grubuna göre Gal-3 ve NT-proBNP düzeyleri göre yüksek bulundu (p <0,001). PABs yüksek bulunan hastalarda TRV değeri korrele olarak yüksek bulundu (Şekil 2) PABs değeri TRV ≥2,9 m/sn olan hastalarda TRV <2,9 m/sn olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olup pulmoner hipertansiyon varlığı ile uyumlu idi(p=0,004) PH ve RV disfonksiyonu olan orak hücre hastalarında triküspit anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) bu komplikasyonları olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p =0,936). Orak hücre hastalarında kontrollere kıyasla NT-proBNP, Gal-3 ve PICP seviyeleri yüksek bulundu (p<0,05). Düzenli hidroksiüre (HU) tedavisi gören orak hücre hastalarında RVMPI ile değerlendirildiğinde kardiyak fonksiyonların korunmuş olduğu görüldü (p=0,021).

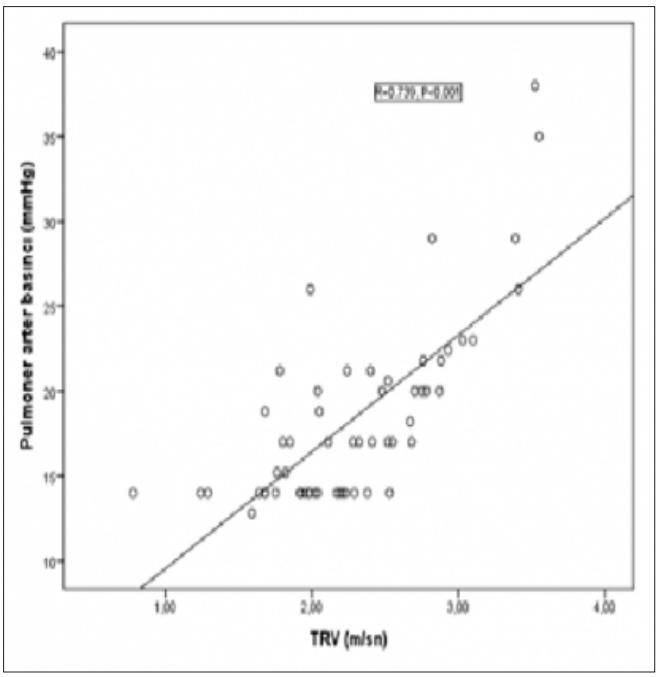
Sonuç: Orak hücre hastalarında pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından yapılan az sayıda çalışma olmakla birlikte çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler orak hücre hastalarında non-invaziv yöntemlerin (ekokardiyografik) ve biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesinin tanı için yararlı olabileceğini göstermiştir.Düzenli hidroksiüre kullanımının kardiak fonksiyonları korumadaki olumlu etkisi çalışmamızda konfirme edilmiştir. Elde ettiğimiz bulguların daha geniş hasta serileriyle desteklenmesine gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Orak hücre hastalığı,pulmoner hipertansiyon, Gal-3, NT-proBNP, PICP, PIIINP

Anahtar kelimeler: Orak hücre hastalığı, pulmoner hipertansiyon, Gal-3, NT-proBNP, PICP, PIIINP



Şekil 1. Orak hücre hastalarında pulmoner hipertansiyon ve biyobelirteçler



Şekil 2. Orak hücre hastalarında TRV ile PAB arasında pozitif korelasyon

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

SS-66 Referans Numarası: 623

KONJENİTAL HEMOLİTİK ANEMİ HASTALARINDA TÜM EKZOM DİZİLEME İLE ADAY VARYANTLARIN BELİRLENMESİ

Didem Altındırek[1,2], Deniz Tuğcu[3], Mustafa Bilici[3], Serap Karaman[3], Yücel Erbilgin[1], Şule Ünal[4], Yasin Yılmaz[3], Müge Sayitoğlu[1], Zeynep Karakaş[3]

[1]İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Dahili Tıp Bilimleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Konjenital hemolitik anemiler (KHA), klinik ve genetik heterojeniteye sahip nadir hastalıklardır. Eritrositlerdeki membran defektleri, eritrosit enzim kusurları veya inefektif eritropoez KHA oluşum nedenlerindendir. Son yıllarda rutin uygulamada yer bulan genişletilmiş tanı panellerine rağmen çözümlenememiş olgularda tüm ekzom dizileme ile kongenital hemolitik anemi gibi nadir hastalıklarda tanıya ulaşmak ve hastalıkla ilgili yeni genlerin ortaya çıkartılması mümkün olmaktadır. Bu çalışmada, konvansiyonel tanı yaklaşımları ile klinik sınıflandırılması yapılamamış 12 anemi olgusunda, tüm ekzom dizileme (TED) ile genotip-fenotip ilişkisinin kurulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Pediatrik hematoloji kliniğinde hemolitik anemi tanısı ile takip edilen (n=36) hasta rutin genetik tanı testleri, aile öyküsü ve klinik açıdan ön değerlendirilmeye alınmıştır. Rutin hemolitik anemi laboratuvar ve genetik tanı testleri ile moleküler tanısı konulamayan, yazılı onam formları alınmış 12 aile (indeks olgu ve diğer aile bireyleri) çalışmaya dahil edilmiştir. Periferik kandan izole edilen DNA örneklerinde, indeks olgular tüm ekzom dizileme yöntemi ile çalışılmıştır. Ham ekzom verisi, BWA ve SAMtools ile hg38 referans genomuna hizalanmıştır. Filtreleme yanlış anlamlı (missense), çerçeve kayması (frameshift) ve kırpılma (splice) varyasyonları ve minör allel frekansına (MAF<0.005) göre yapılmıştır. Populasyon verisi için 1000Genomes, ExAC, gnomAD veritabanları ve varyasyonların olası patojenik etkisini beliryebilmek için *in silico* tahmin araçları (Polyphen2, Provean, Mut.Taster, SIFT, CADD) kullanılmıştır. Klinik değerlendirme için OMIM, ClinVar ve PubMed veritabanlarından yararlanılmıştır. Analiz sonucu belirlenen aday genlerin doğrulaması Sanger dizileme ile ailesel segregasyon analizlerinin yapılması yoluyla gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş dağılımı 29-211 ay (ort. 107ay ±68) arasında, izlem süresi ise 27-174 ay (ort. 78ay ±56) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların kız/erkek oranı %50 idi. Başvuru sırasındaki hemoglobin düzeyi 4-9 gr/dL (ort.6,95 ±1,64) olarak saptandı. On bir hastada düzenli transfüzyon

ihtiyacı vardı. İki hastada splenektomi ve bir hastada kolsistektomi yapılmıştı. Ailelerde akraba evliliği (n=6) ve hemolitik anemi bulgularını düşündüren aile öyküsü (n=8) mevcuttu. Panellerde varyasyon tespit edilmeyen ve çalışmamız kapsamında tüm ekzom dizileme yapılan olguların %58'sinde (n=7) hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiş ve fenotiple uyumlu olabilecek varyasyonlar belirlenmiştir. Dört ailede (*SPTA1* heterozigot c.466C>T, p.Arg156Trp *ve EPB41* heterozigot c.640G>A, p.Val214Ile, *SPTB* heterozigot c.5051G>A, p.Arg1684His, *PIEZO1* heterozigot c.7367G>A, p.Arg2456His) kalıtsal membran hasarı, bir ailede (*PKLR* homozigot c.1516G>A, p.Val506Ile) kalıtsal enzim eksikliği, bir ailede (*CDIN1* birleşik heterozigot p.Arg101Trp ve p.Pro248fs) inefektif eritropoez hasarı, bir ailede de (*ALAS2* heterozigot, c.1435C>T, p.Arg479Trp) sideroblastik anemi ile ilişkili varyasyon tespit edilmiştir. Varyasyon saptanan ailelerde anne-baba-varsa etkilenmiş kardeşlerde segregasyon analizleri ile doğrulama yapılmıştır. Üç ailede hastalıkla ilişkili yeni aday gen belirlenmiştir, fonksiyonel çalışmalar planlanmaktadır. Diğer olgularda enformatik analizler devam etmektedir.

Tartışma: Bu çalışma, konvansiyonel tanı testleri ve klinik değerlendirme ile hemolitik anemi sınıflandırılması yapılamamış olgularda tüm ekzom dizilmemenin sağladığı avantajları ortaya koymaktadır. Çözümlenmemiş hemolitik anemi olgularda gerçekleştirilen tüm ekzom analizleri ile tanı başarısı bilinen kalıtsal anemi genler için ancak %60'lara çıkmaktadır. Öte yandan tüm ekzom analizleri hastalıkla ilişkili yeni aday gen/varyantların bulunmasında son derece kıymetlidir ki bu çalışma kapsamında klinik fenotipleri destekleyen en az 3 yeni aday gen saptanmıştır. Tüm ekzom analizlerinin çözümsüz kaldığı olgularda tüm genom dizileme ve/veya metilom araştırmaları yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: konjenital hemolitik anemi, eritrosit bozuklukları, tüm ekzom dizileme, nadir hastalık

Kaynaklar

1. Gallagher PG. Diagnosis and management of rare congenital nonimmune hemolytic disease. ASH Educ Program Book. 2015;2015(1):392–9.
2. Wang R, Yang S, Xu M, Huang J, Liu H, Gu W, et al. Exome sequencing confirms molecular diagnoses in 38 Chinese families with hereditary spherocytosis. Sci China Life Sci. 1 2018;61(8):947–53.
3. Russo, R., Marra, R., Rosato, B. E., Iolascon, A., and Andolfo, I. (2020). Genetics and Genomics Approaches for Diagnosis and Research Into Hereditary Anemias. Front. Physiol. 11:613559. doi: 10.3389/fphys.2020.61 3559.
4. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. Expert Rev Hematol. 2016;9(3):283–96.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-67 Referans Numarası: 527

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA ALICI VE DONÖR ARASINDAKİ ABO KAN GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Hande Aygün[1], Funda Tayfun Küpesiz[2], Elif Güler[2], Osman Alphan Küpesiz[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi / Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında en yaygın uygulanan küratif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN). Başarılı bir allojenik HKHN için HLA uyumu kritik öneme sahipken ABO kan grubu uyumsuzluğu nakil başarısı için engel değildir. Çünkü HLA antijenleri immatür pluripotent kök hücrelerde ifade edilirken ABO kan grup antijenleri pluripotent veya erken hematopoetik progenitör hücrelerde ifade edilmezler. Amacımız, alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, venookluziv hastalık (VOH) gelişimi, engrafman süreleri, kimerizm, rejeksiyon durumu, mortalite ve sağkalım oranları gibi nakil sonuçlarına etkisini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde 1998– 2021 yılları arasında allojenik HKHN yapılan; 0-18 yaş arası toplam 201 transfüzyon bağımlı talasemi hastası dahil edildi. Dahil edilen hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastalar öncelikle alıcı ve donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Alıcı donör arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu olan gruptaki hastalar ise majör uyumsuzluk, minör uyumsuzluk ve karşılıklı uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Karşılıklı uyumsuzluk olan gruptaki hasta sayısının az olması nedeniyle istatistik sonuçlarında hata olmaması açısından alt gruplar, minör-karşılıklı uyumsuz ve major uyumsuz grup olarak ikiye ayrıldı. ABO uyumsuzluğunun nakil sonuçları üzerine etkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %68`inde (n:136) alıcı ve verici arasında ABO kan grup uyumsuzluğu yoktu. Hastaların %32'sinde (n:65) ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcuttu. ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastaların %16'sında minör, %10'unda major, %5'inde karşılıklı uyumsuzluk vardı. ABO uyumlu-uyumsuz gruplar ve uyumsuz gruplar da kendi içlerinde karşılaştırıldığında akut ve kronik GVHH gelişimi, VOH gelişimi, nakil sonrası toplamda yapılan eritrosit transfüzyonu sayısı, toplam verilen eritrosit miktarı (ml/kg), en son eritrosit transfüzyon günü, lökosit engrafmanı, trombosit engrafmanı, rejeksiyon gelişimi, transplant ilişkili mortalite, öngörülen genel sağkalım süresi, öngörülen hastalıksız sağkalım süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Literatürdeki benzer çalışmalara baktığımızda alıcı ile donör arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun, özellikle major uyumsuzluk durumunda, eritrosit engrafmanında gecikme ile sonuçlanacağı yönünde genel bir kanı mevcuttur. Bizim çalışmamızda bu genel kanının aksine ABO kan grubu uyumsuzluğunun eritrosit engrafmanında gecikmeye yol açmadığı görüldü. ABO kan grubu uyumsuzluğunun diğer nakil sonuçları üzerine etkisi değerlendirildiğinde uyumsuzluğun nakil için engel bir durum teşkil etmediği ve allojenik HKHN sonuçlarını önemli ölçüde etkilemediği kanısındayız. Ancak bu konuda kesin görüşe varılabilmesi için, daha yüksek olgu sayısı içeren transfüzyon bağımlı talasemi tanılı hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında ABO kan grubu uyumsuzluğunun HKHN sonuçları üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar genel olarak, çocuk ve yetişkin popülasyonu bir arada içermekte olup, hastaların tanılarını çoğunlukla hematolojik maligniteler ve aplastik anemiler oluşturmaktadır. Bizim çalışmamız, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında HKHN yapılmış olan transfüzyon bağımlı talasemi tanılı çocuklar ile yapılan en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışmadır.

Anahtar kelimeler: transfüzyon bağımlı talasemi, allojenik hematopoetik kök hücre nakli, ABO kan grubu uyumsuzluğu, engrafman, graft versus host hastalığı, venookluziv hastalık

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-69 Referans Numarası: 507

PLERİKSAFORLA MOBİLİZE EDİLEN HASTALARIN NAKİL SONRASI DÖNEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ece Vural[1], Sertaç Vurğun[1], Fadime Nurcan Alhan[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Otolog kok hucre mobilizasyonu (MOB) icin yalnızca G-CSF ya da kemoterapi + G-CSF sıklıkla kullanılan protokollerdir. MOB başarısını pürin bazlı kemoterapi öyküsü, daha önce radyoterapi (RT) almış olmak ve ileri yaş gibi faktorler etkilemektedir[1]. Pleriksafor (PLK) CXCR4 kemokin reseptörü olup MOB başarısızlığı olanlarda GCSF ile kombinasyon seklinde kullanılmaktadır[2]. PLK'in MOB başarısı sıklıkla araştırılmış olup bu çalışmada ise PLK ile mobilize edilmiş hastaların nakil sonrası dönemdeki engraftman (ENG) sureleri, hastanede yatış süreleri ve sağ kalımlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2019-2022 yılları arasında kok hucre MOB icin PLK kullanilmis ve otolog kok hucre nakli (OKN) yapılmış erişkin hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Veriler hastanenin işletim sistemi olan Mia-Med'den ve aferez ünitesi kayıtlarından edilinilmiştir. Tanımlayıcı istatistik için IBM SPSS Statistic 2013 kullanılmıştır.

Sonuçlar: Toplam 27 hastanın ortalama yaşı 58 (40-75) olup kadın/erkek oranı 0,6 idi. Hastalık dağılımlarına göre hastaların 18'i (%66,7) multiple myelom, 6'sı (%22,2) lenfoma, 2'si (%7,4) onkolojik malignite ve 1'i (%3,7) blastik dendritik hucreli neoplaziydi. Hastaların komorbidite durumları, BMI'ı, OKN oncesinde uygulanan ortalama tedavi sırası, kür sayısı tablo 1'de sunulmuştur. Ayrıca OKN öncesi yanıt durumları, PLK'nın ilave edildiği MOB rejimleri de yine tablo 1'de gösterilmiştir. Yalnızca 1 hastada (%3.7) daha önceden MOB başarısızlığı nedeniyle PLK kullanılmış olup diğer tüm hastalarda MOB sirasinda başarısız olunması üzerine PLK ilave olarak kullanilmistir. Hastaların 9'u (%33,3) daha önce lenalidomid kullanmış olup, RT

maruziyeti yalnızca 1 hastada (%3.7) mevcuttur.PLK uygulanan günlerin ortalama değeri, kök hücre toplanana kadar yapılan ortalama aferez sayısı, toplanan CD34 + hücrelerin ortalaması, verilen ortalam kök hücreler miktari da tablo 1'de gösterilmiştir. Nakil öncesi performans durumları da tablo 1'de sunulmuş olup, hazırlama rejimi olarak 18 olguda (%66,7) melfalan, 7'sinde (%25,9) BEAM, 2'sinde (%7,4) diğer rejimler kullanılmıştır. 2 hastanin (%7,4) ikinci OKN idi. Nakil sonrası süreç tablo 2'de özetlenmiş olup hastaların OKN sürecinde febril nötropenik (FEN) olup olmadığı, ortlama neu ve plt ENG günleri, nakil süresince aldığı kan ürünleri, OKN sonrası 100. günde hb, plt, neu değerleri, toplam yatış süresi ve nakil sonrası yatış süresi bildirilmiştir. Son durumda hastaların 17'si (%63) yaşıyor olup 6'sı (%22) vefat etmiştir, geri kalan 4 hasta (%14.8) takip dışıdır.

Tartışma: PLK'in MOB üzerine etkileri çokça tartışılmış olupOKN sonrası ENG, hastanede yatış süresi ve sağ kalım üzerine çalışmalar oldukça azdır. Genellikle G-CSF uygulamanın 4. Gününde yetersiz CD34+ kok hücre saptanması, daha önceki MOB başarısızlığı, ya da zayıf mobilize olacağı öngörülen hastalarda uygulanmaktadır. Ülkemizde geri ödemedeki sıkıntılar nedeniyle yalnızca MOB sırasında yetersiz toplama yapılan hastalarda uygulanmıştır. PREDICT nakil sonrası dönemi de araştıran bir çalışma olup ortalama neu ENG günü 14 (9-61) ve plt ENG ise 18 (0-61) olarak bildirilmiştir [3]. Çalışmamızda ort ENG günlerinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni OKN oncesi kümülatif kemoterapi siklus sayısının bu çalışmaya oranla daha az olması olabilir. Antelo ve ark çalışmasında PLK ile MOB'da ortalama aferez gün sayısı 2 olup toplanan hücre sayısı 2,95 x10^6/kg'dır. Aferez gün sayısı çalışmamızla benzer olsa da litetratürde PLK kullanılmayanlara göre kısadır. Toplanan hücrelerin Antelo ve ark. çalışmasından daha fazla olduğu görülmüştür bunun nedeni merkezimizde çoğunluğu MM olan grupta iki nakil için hücre toplanılmasının rutin haline getirilmiş olması olabilir[4]. PLK günlük rutine girmiş bir ajan olup transplant sonrasi dönemdeki etkilerini gözlemek için daha fazla hasta sayısı ile yapılacak uzun dönemli gözlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: pleriksafor, engraftman, mobilizasyon

Kaynaklar

1. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer'in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant 2012;47:342–51. https://doi.org/10.1038/ bmt.2011.82.
2. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:4767–73. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7209.
3. Russell N, Douglas K, Ho AD, Mohty M, Carlson K, Ossenkoppele GJ, et al. Plerixafor and granulocyte colony-stimulating factor for first-line steady-state autologous peripheral blood stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: results of the prospective PREDICT trial. Haematologica 2013;98:172–8. https://doi.org/10.3324/haematol.2012.071456
4. Antelo, M. L., Altuna, A., Gimeno, J. J., Ferreiro, J. J., Amunárriz, C., Mateos, J. J.,... & Vallejo, J. C. (2021). Engraftment after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients mobilized with Plerixafor: A retrospective, multicenter study of a large series of patients. Transfusion and Apheresis Science, 60(3), 103130.

Tablo 1. Pleriksafor ile mobilize edilmiş hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Toplam (N=27)
Ortanca yaş, yıl (aralık)	58 (40-75)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	11 (%40)
Erkek	16 (%60)
BMI (kg/m^2), ortalama (aralık)	27 (17,8-31,4)
Tanı, n (%)	
Multipl Miyelom (MM)	18 (%66,7)
Lenfoma	6 (%22,2)
Onkolojik maligniteler	2 (%7,4)
Blastik dendritik hücreli neoplazi	1 (%3,7)
Komorbidite, n (%)	
Yok	10 (%37)
Bir komorbiditesi var	9 (%33,3)
Birden fazla komorbiditesi var	8 (%29,6)
Kaçıncı nakil	
İlk, n (%)	25 (%92,6)
İkinci , n (%)	2 (%7,4)
OKN öncesinde uygulanan tedavi sırası, ortalama (aralık)	1,3 (1-3)
Kür sayısı, ortalama (aralık)	5,8 (2-12)
OKN öncesi hastalık durumları, n (%)	
Tam yanıt (TY)	16'sı (%59,3)
Çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY)	5'i (%18,5)
Kısmi yanıt (KY)	4'ü (%14,8)
Ulaşılamayan veri	2 (%7,4)
Pleriksaforun eklendiği mobilizasyon rejimi, n (%)	
GCSF	10 (%37)
Siklofosfamid+GCSF	9 (%33,3)
Kemoterapi+ GCSF	8 (%29,6)
Lenalidomid kullanımı, n (%)	9(%33,3)
Radyoterapi maruziyeti	1 (%3,7)
Pleriksafor kullanılan gün, ortalama (aralık)	2,4 (1-5)
Kök hücre toplanana kadar yapılan ortalama aferez sayısı, ortalama (aralık)	2,5 (1-5)
Toplanan CD34 + hücre, ortalama (aralık)	7,8x10^6/kg (3,5-16,1)
Hastalara verilen CD34 + hücre, ortalama (aralık)	4,4x10^6/kg (3,6-6,7)
Nakil öncesi performans durumları	
ECOG 0, n (%)	21 (%77,8)
ECOG 1, n (%)	5 (%18,5)
ECOG 2, n (%)	0
ECOG 3, n (%)	1 (%3,7)
ECOG 4, n (%)	0
ECOG 5, n (%)	0
Hazırlama rejimi	
Melfalan, n (%)	18 (%66,7)
BEAM, n (%)	7 (%25,9)
Diğer, n (%)	2 (%7,4)

Tablo 2. Pleriksafor kullanılan hastalarda nakil sonrası özellikler

Özellikler	Toplam (N=27)
Nötrofil engraftmanı, gün, ortalama (aralık)	11 (9-14)
Platelet engraftmanı, ortalama (aralık)	12 (7-25)
Nakil sürecinde verilen eritrosit, ünite, ortalama (%)	1,7 (0-6)
Nakil sürecinde verilen trombosit, ünite, ortalama (%)	4 (1-14)
Toplam yatış süresi, gün, ortalama (aralık)	24 (17-55)
Nakil sonrası toplam yatış süresi, gün, ortalama (aralık)	19 (12-46)
Febril nötropeni	
Var, n (%)	4 (%14,8)
Yok, n (%)	23 (%85,2)
Transplant sonrası 100.günde	
Hemoglobin, ortalama (aralık)	11,2 g/dl (8,6-12,8)
Platelet, ortalama (aralık)	165 x10^9/L (36-326)
Nötrofil, ortalama (aralık)	2,5 x10^9/L (0,87-8,9)
Graft yetmezliği, n	0
Hastaların son durumları	
Yaşıyor, n (%)	17 (%63)
Vefat, n (%)	6 (%22)
Takipten çıkmış, n (%)	4 (%14.8)

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-70 Referans Numarası: 228

LÖSEMİDE ŞELASYON TEDAVİSİ

Nihal Karadaş[1], Şebnem Önen Göktepe[1], Dilek Ece[1], Erkam Dolapcı[2], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Kaan Kavaklı[1], Can Balkan[1], Yeşim Aydınok[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*

Giriş: Çocukluk çağı lösemisinde hem hastalığın kendisi, hem de uygulanan kemoterapilerin etkisi ile olan kemik iliği baskılanması nedeni ile sık transfüzyon ihtiyacı olmaktadır. Kronik demir yüklenmesi, kardiyak hemosideroz, glikoz metabolizması bozuklukları, kardiyomiyopati, kc fibrozisi, hipotiroidi ve hipoparatiroidi gibi hayatı tehdit edebilecek birçok komplikasyona neden olur. Lösemi hastalarının organları zaten kemoterapi ilaçlarının etkisi ile oksidatif stres altında iken, sekonder hemosideroz ile poliendokrinopati geliştirme ihtimalleri yüksektir.

Bu çalışmada şelasyon tedavisi uygulanan lösemi hastalarının özellikleri ve şelayon etkinliği değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal-Metot: EÜTF Çocuk Hematoloji BD tarafından takip edilen 280 ALL ve 72 AML hastasının dosyası retrospektif olarak tarandı. Şelasyon tedavisi verilip sonlandırılmış olan olgular çalışmaya dahil edildi. Şelasyon tedavisi başlanan olguların, yaşları, cinsiyetleri, lösemi tipi, 1000ng/ml den büyük olduğu ilk ferritin değeri, transfüzyon sıklığı, şelasyon başlandığındaki ferritin, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer demir birikimi (LIC) mg/g ka., şelasyon dozu ve süresi, şelasyon kesildiğindeki ferritin değeri kayıt edildi. Tedavi süresince ayda bir bakılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi.

Yerel etik kurul onayı alındı.

Sonuçlar: Çalışmaya 10 kız ve 10 erkek 20 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri tablo 1'dedir.

Tartışma: Yüksek ferritin yükü artmış mortalite riski ile ilişkilidir.Lösemilere uygulanmakta olan daha ağır kemoterapi nedeni ile transfüzyon ihtiyaçları fazladır. Bu nedenle oluşan demir yükünün şelasyon tedavisi etkin bir şekilde temizlenmesi önemlidir Özellikle transplant planlanan hastalarda transplant başarısını arttırmak için demir yükü azaltılmalıdır. Şelasyon tedavisi, demir radikallerini temizleyerek hem endokrin yan etkilerin gelişimi hem de antimyeloproliferatif etkisi ile bazı lösemi hastalarında faydalı olabilir. Demir yükünü takipte ferritin tek başına bir markır olarak kullanılmamalı, hastaların transfüzyon sıklıkları yakın takip edilerek gerektiğinde MRG ile karaciğer ve kalp demir birikimi ölçülmelidir. Risk grubu bağımsız tüm lösemili hastaların hepsini izlemek gereklidir.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı,lösemi, şelasyon

Kaynaklar

1. Wood JC, Noetzl L, Hyderi A, et al..Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction.Ann N Y Acad Sci.2010;1202:123–128.
2. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G.Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. Pediatr Endocrinol Rev.2008;6suppl 1158–169.
3. Ktena Y, Athanasiadou A, Lambrou G, Adamaki M,Moschovi M et al.Iron Chelation With Deferasirox for the Treatment of Secondary Hemosiderosis in Pediatric Oncology Patients.A Single-center Experience.
4. Ohyashiki JH, Kobayashi C, Hamamura R, Okabe S, Tauchi T et al.The oral iron chelator deferasirox represses signaling through the mTOR in myeloid leukemia cells by enhancing expression of REDD1. Cancer Sci 2009; 100: 970–977.

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri

	n	*aralık*
Olgu	20	
Cinsiyet: Kız/Erkek	10/10	
Tanı: Pre B/ T/ AML	16/2/2	
Risk Grubu SRG/ORG/HRG	0/4/16	
Ferritin>1000 tanıdan sonraki zamanı	4	1-18
Şelasyon başlama tarihi	12	5-19
Başlangıç ferritin seviyesi	3013	1387-7984
Transfüzyon sayısı	16	7-45
LIC(mg/g ka)	10	3,2-22,7
ALT (U/l)	32	10-174
AST (U/l)	32	8-329
Üre (mg/dl)	17	12-31
Krea (mg/dl)	0.32	0.07-0.67
Şelatör dozu (mg/kg)	15	9- 27.7
Şelatör süresi (ay)	9	4-15
Kesildiğinde Ferritin	615	451-1638

SS-71 Referans Numarası: 52

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİ SEÇİMİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Nisa Akın Yetkin[1], Başak Bostankolu Değirmenci[2], Emine Merve Savaş[2], Aysun Sarıer[2], Zübeyde Nur Özkurt[2], Zeynep Arzu Yeğin[2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) birçok hematolojik hastalık için küratif tedavi seçeneğidir. Akut ve kronik graft-versus-host hastalığının (GvHH) neden olduğu morbidite ve mortalite, yaşam kalitesini ve sağkalım oranlarını olumsuz etkilemektedir. Uygulanan GvHH profilaksisi verici tipi ve kullanılan hazırlama rejimine göre değişkenlik göstermekle birlikte; siklosporin (CSA), metotreksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) sık kullanılan ajanlardır. Bununla birlikte, yüksek doz siklofosfamid (PTCy) ve ATG'nin GvHH sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, GvHH gelişen hastalarda immunsupresif tedavinin uzun dönemde mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1,2,3). Bu çalışmada, AKHN yapılan hastalara uygulanan immunsupresif tedavi tipinin ve süresinin nakil ilişkili komplikasyonlar, relaps, sağkalım ve mortalite üzerine olan olası etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: AKHN yapılan toplam 300 hastanın [yaş: 37(15-71) yıl; E/K: 194/106] dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hasta ve kök hücre nakil bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bulgular: Nakil sonrası ortanca CSA kullanım süresi 200(6-1830) gün, MMF kullanım süresi 62.5(10-1825) gündü. Toplam 137 hastaya (%45.7) akut/kronik GvHH nedeniyle ortanca 90(5-540) gün süreyle steroid tedavisi uygulandı. PTCy 32 hastaya (%10.7), ATG 40 hastaya (%13.3) uygulandı. Çalışma grubu CSA kullanım süresine göre iki alt gruba ayrıldı [eşik değer: 182 gün (AUC: 0.686(0.616-0.756); p<0.001); Grup I: ≤182 gün, Grup II: >182 gün]. Toplam sağkalım (%59.4 vs %33.2, p<0.001) ve ilerlemesiz sağkalım olasılığı (%79.8 vs %53.3, p<0.001) CSA-II'de anlamlı yüksek bulundu. 5-yıllık non-relaps mortalite (NRM) olasılığı CSA-II'de anlamlı düşük bulundu (%44.9 vs %65.2; p=0.005). MMF kullanılmayan hastalarda toplam sağkalım [1479(26-5823) vs 764.5(42-5370) gün; p=0.005] ve ilerlemesiz sağkalım süresi [1320(26-5823) vs 730(42-5370) gün; p=0.023] anlamlı uzun saptandı. MMF kullanılan grupta 5-yıllık NRM olasılığı anlamlı yüksek bulundu (%71.2 vs %52.6; p=0.029). Steroid kullanılan grupta toplam sağkalım olasılığı anlamlı düşük saptandı (%41.6 vs %56; p=0.006). Steroid kullanılan grupta 5-yıllık NRM olasılığı anlamlı yüksek bulundu (%71.7 vs %42.2; p=0.002). Toplam sağkalım olasılığı CSA-MTX kolunda CSA-MMF koluna kıyasla anlamlı yüksekti (%54.1 vs %24.3; p=0.006). 5-yıllık NRM olasılığı CSA-MTX kolunda CSA-MMF koluna göre anlamlı düşüktü (%52 vs %73.5, p=0.005).

Sonuç: Uzun süreli steroid kullanımının AKHN yapılan hastalarda prognoz üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. GvHH profilaksisinde kullanılan farklı ajanların GvHH, sağkalım ve mortalite üzerine doğrudan ve bağımsız etkilerini gösteren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmaktadır. CSA-MTX kombinasyonu GvHH'nın önlenmesi için standart bir uygulama olmakla birlikte mukozit, gecikmiş engraftman ve hepatotoksisite gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. MMF kullanımının özellikle sekonder malignite gelişimi yönünden riskli olabileceği bilinmektedir (4,5,6,7). Çalışmamızda, CSA-MTX kombinasyonunun MMF ile kıyaslandığında sağkalım ve mortalite açısından daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli siklosporin kullanımının olumlu etkisi ise eşlik eden GvHH ve graft versus lösemi etkisiyle ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada olgu sayısının az olması nedeniyle PTCy ve ATG alt grup analizinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır, bu konuda geniş olgu serilerinde yapılacak ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, akut graft versus host hastalığı, kronik graft versus host hastalığı, immunsupresif tedavi, siklosporin, mikofenolat mofetil, metotreksat

Kaynaklar

1- Kharfan-Dabaja M et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cochrane Database Syst Rev 2014;(7):CD010280. doi: 10.1002/14651858.CD010280
2- Törlén J et al. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis regimens on T and B cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(6):1260-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.029

3- Landwehr-Kenzel S et al. Cyclosporine A but Not Corticosteroids Support Efficacy of Ex Vivo Expanded, Adoptively Transferred Human Tregs in GvHD. Front Immunol. 2021 Oct 11;12:716629. doi: 10.3389/fimmu.2021.716629

4- Kansu E et al. Administration of cyclosporine for 24 months compared with 6 months for prevention of chronic graft-versus-host disease: a prospective randomized clinical trial. Blood 2001;98(13):3868-70. doi: 10.1182/blood.v98.13.3868

5- Nagler A et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Cyclosporine A and Methotrexate in Matched Sibling Donor Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022 Feb;28(2):86.e1-86.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.11.013

6- Hamilton BK et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Sep;25(9):1744-1755. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.019

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	37 (15-71)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n(%)]	194/106
Tanı [n(%)]	
Akut myeloid lösemi	123 (41)
Akut lenfoblastik lösemi	65 (21,7)
Myelodisplastik sendrom	29 (9,7)
Primer myelofibrozis	11 (3,7)
Kemik iliği yetmezliği sendromları	22 (7,3)
Non-Hodekin lenfoma	19 (6,3)
Kronik myeloid lösemi	11 (3.7)
Diğer	20 (6,6)
Hastalık durumu [n(%)] (n=293)	
Tam yanıt	206 (70,3)
Kısmi yanıt	33 (11,3)
İlerleyici/Dirençli hastalık	54 (18,4)
Graft kaynağı [n(%)]	
Periferik kan	291 (97)
Kemik iliği	9 (3)
Donör tipi [n(%)]	
HLA tam uyumlu kardeş	211 (70,3)
HLA tam uyumlu akraba-dışı	41 (13,7)
HLA uyumsuz kardeş	7 (2,3)
HLA uyumsuz akraba-dışı	28 (9,3)
Haploidentik	13 (4,3)
EBMT skoru [n(%)] (n=295)	
Düşük (0-3 puan)	223 (74,3)
Orta (4 puan)	43 (14,6)
Yüksek (>4 puan)	29 (9,7)
Ürün CD34⁺ hücre sayısı (10^6/kg) [ortanca(aralık)]	4.39 (1.17-7.7)
Hazırlama rejimi [n(%)]	
Myeloablatif	167 (55,7)
Non-myeloablatif	11 (3,7)
Azaltılmış yoğunluk	122 (40,7)
GvHH proflaksisi [n(%)]	
CSA+MTX	219 (73)
CSA+MMF	81 (27)
Posttransplant siklofosfamid kullanımı [n(%)]	32 (10.7)
ATG kullanımı [n(%)]	40 (13,3)
Nötrofil engraftman günü [ortanca(aralık)]	15 (7-36)
Trombosit engraftman günü [ortanca(aralık)]	14 (0-89)

Kısaltmalar: HLA Human leukocyte antigen; **EBMT** European Society for Blood and Marrow Transplantation **GvHH** Graft versus host hastalığı; **CSA** Siklosporin; **MTX** Metotreksat; **MMF** Mikofenolat mofetil; **ATG** Antitimosit globulin

sonrası şiddetli hepatik VOD/SOS tedavisi için onaylanmıştır. Bu analiz, DEFIFrance kayıt çalışmasındaki kemoterapi sonrası VOD/SOS için defibrotide tedavisi alan hastalardaki sonuçları sunar.

Yöntemler: Bu pazarlama sonrası kayıt çalışmasında, Fransa'daki 53 HCT merkezinde defibrotide alan hastalar hakkında retrospektif ve prospektif gerçek dünya verileri toplanmıştır. VOD/SOS teşhisi, araştırmacının tipik klinik uygulamasına göre yapılmıştır. Hastalık şiddeti, yetişkinlerde yetişkin EBMT şiddeti kriterleri kullanılarak; pediatrik hastalar (<18 yaş), pediatrik EBMT şiddet kriterleri kullanılarak retrospektif/prospektif olarak kategorize edilmiştir. Sağkalım ve tam yanıt (CR; toplam serum bilirubin <2 mg/dL ve araştırmacının değerlendirmesine göre çoklu organ yetmezliği [MOF] çözünürlüğü) VOD/SOS teşhisi sonrası 100. güne kadar hesaplanmıştır. Tedaviyle ortaya çıkan ciddi advers olaylar (TESAE'ler), tedaviyle ilişkisinden bağımsız olarak hemoraji, koagülopati, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enfeksiyonlar ve tromboembolik olaylardır.

Sonuçlar: Genel olarak, 46 hasta (19 [%41] pediatrik ve 27 [%59] yetişkin) kemoterapi sonrası VOD/SOS için defibrotide almıştır. Medyan yaş, pediatrik hastalarda 5,8 yıl (aralık: 2, 17), yetişkinlerde ise 56.6 yıldır. (aralık: 18, 72) Pediatrik hastaların birincil ALL (pediatrik: %53; yetişkin: %22) veya nöroblastom/solid tümör (%32; %0) birincil tanısına sahip olma olasılığı yetişkinlerden daha yüksekken, AML (%11; %63) yetişkinlerde daha yaygındır. Pediatrik hastaların daha önce Gemtuzumab Ozogamisin ve İnotuzumab Ozogamisin (sırasıyla %11 ve %0) maruz kalma olasılığı yetişkinlere (%41 ve %15) göre daha düşüktür. VOD/SOS, tüm pediatrik hastalarda ve 22 (%81) yetişkinde şiddetli/çok şiddetlidir. MOF, böbrek yetmezliği (pediatrik: %60; yetişkin: %70), solunum yetmezliği (%100; %80) ve beyin yetmezliği (%20) dahil olmak üzere 5 (%26) pediatrik hasta ve 10 (%37) yetişkinde mevcuttur (%70). VOD/SOS teşhisi sonrası 100. günde Kaplan-Meier (KM)-tahmini sağkalım oranı pediatrik hastalarda %74 ve yetişkinlerde %37 idi (Şekil 1A) ve CR oranı pediatrik hastalarda %68 ve yetişkinlerde %37 idi (Şekil 1B). VOD/SOS teşhisinin ardından 100 gün içinde ölen 5 pediatrik hastanın 5'inde çok şiddetli VOD/SOS vardı. 100. günde ölen 17 yetişkinden 10'unda çok şiddetli VOD/SOS vardı. 100. gün itibariyle, 2 pediatrik hasta ve 6 yetişkin, nüks/ilerleyici hastalık nedeniyle ölmüştür ve VOD/SOS ile ilgili ölüm olmamıştır. İlgilenilen TESAE'ler, kemoterapi sonrası VOD/SOS'lu hastaların %15'inde meydana gelmiştir (pediatrik: %11; yetişkin: %19), enfeksiyon ve kanama dahildir (genel grupta her biri %9).

Genel Sonuçlar:. Bu gerçek dünya DEFIFrance çalışmasında, kemoterapi sonrası VOD/SOS için Defibrotid alan hastaların çoğunda şiddetli/çok şiddetli VOD/SOS ve kayda değer bir oranda MOF vardı. Bu da bu hasta popülasyonunda ilerlemiş hastalığı göstermektedir. Yetişkin hastaların yarısından fazlası Ozogamisin içeren tedavi almıştır. Bu veriler, VOD/SOS'un HCT ortamı dışında bir endişe kaynağı olduğunu gösterir ve erken tanıyı kolaylaştırmak için kemoterapiden sonra hastaları izleyenler arasında VOD/SOS'un belirti ve semptomlarına karşı sürekli uyanıklığa ihtiyaç olduğunu gösterir.

Anahtar kelimeler: Defibrotid; Hepatik Veno-Okluzif Hastalık; Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu; Kemoterapi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-73 Referans Numarası: 344

KEMOTERAPİYİ TAKİBEN VENO-OKLUZİF HASTALIK/ SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU: DEFIFRANCE'DA DEFİBROTİDİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ibrahim Yakoub Agha[1], Didier Blaise[2], Jean Hugues Dalle[3], Myriam Labopin[4], Sylvain Chantepie[5], Richard Martin[6], Nalina Dronamraju[7], François Duchêne[8], Mohamad Mohty[4]

[1]Chu De Lille, Université Lille, Inserm U1286, Infinite, 59037 Lille, Fransa
[2]Institut Paoli-calmettes, Aix Marseille Univ, Cnrs, Inserm, Crcm, 232 Bilim Dalı De Sainte-marguerite, 13009 Marseille, Fransa
[3]Hôpital Robert-debré, Ghu Aphp Nord ve Université Of Paris, 48 Bilim Dalı Sérurier, 75019 Paris, Fransa
[4]Hôpital St Antoine, Sorbonne Üniversitesi, Inserm Umrs 938, 75012 Paris, Fransa
[5]Institut D'hématologie De Basse Normandie, Av. De La Côte De Nacre, 14000 Caen, Fransa
[6]Jazz Pharmaceuticals, Oxford, Birleşik Krallık
[7]Jazz Pharmaceuticals, 2005 Market St, Philadelphia, Pa 19103, ABD
[8]Jazz Pharmaceuticals, 84 Quai Charles De Gaulle, 69006 Lyon, Fransa

Genel Bilgi: Veno-okluzif hastalık/Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu (VOD/SOS), yüksek doz kemoterapiden sonra da ortaya çıkabilen hematopoetik hücre transplantasyonunun (HCT) potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Defibrotide, AB'de >1 aylık hastalarda HCT

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-74 Referans Numarası: 431

PEDİATRİK HEMATOONKOLOJİ VE KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA AĞIR COVİD -19 HASTALIĞI İÇİN KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ

Fatma Demir Yenigürbüz[1], Didem Atay[1], Burcu Akıncı[1], Arzu Akçay[1], Gülyüz Öztürk[1]

[1]Acıbadem Mehmetali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoonkolojisi Bilimdalı, Pediatrik Kit Bölümü

Giriş: SARS-CoV-2 ile enfekte olan sağlıklı çocuk ve ergenlerde Covid 19 hastalığı hafif bir seyir gösterirken immunsuprese çocuk hastalarda hastalık daha şiddetli seyretmekte ve komplikasyon riski daha yüksek olmaktadır. Hastalığın ağır seyretmesi üzerine etkili olan klinik risk faktörleri iyi tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen, Covid 19 hastalığı tanısı alan hastalarımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-yöntem: Mart 2020- Eylül 2022 tarihleri arasında; semptomatik veya asemptomatik dönemde bakılan nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan 18 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Antiviral tedavi alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara verildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan 3 hastaya covid spesifik plazma tedavisi verildi. Bir hasta ikinci kez Covid 19 atağı geçirdi. Dokuz hasta izlemde yoğun bakım servisinde takip edildi (%50), 8 hastanın ileri solunum desteği ihtiyacı oldu (%44.4). İki hastada MIS-C (pediatrik multisistem inflamatuar sendrom hastalığı) sendromu izlendi, bu hastaların biri kaybedildi. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara bakıldığında; 7 hastaya allojeneik kök hücre transplantasyonu, bir hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmıştı. Dört hasta Covid 19 hastalığına bağlı solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildi (%22.2). Enfeksiyona bağlı mortalite oranı %22.2, genel sağkalım %52.9 olarak bulundu. Kaybedilen tüm hastalar salgının birinci dalgasında hastalanmıştı. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış olması, lenfopeni (<500/mm^3), yoğun bakım ve ileri solunum desteği ihtiyacı ve alt solunum yolu enfeksiyonu varlığının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkili olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Hematolojik maligniteleri olan veya HKHN yapılmış olan hastalar, hem hastalık hem de tedaviye sekonder immünosupresyonun bir sonucu olarak SARS-CoV-2'ye bağlı Covid 19 hastalığı için yüksek riskli bir popülasyondur.

Maligniteli ve HKHN yapılmış kısıtlı sayıda çocuk hasta içeren çalışmalarda, hastalık ağırlık sınıflamaları ve test stratejisindeki farklılıklar nedeni ile mortalite oranları da değişmektedir. Pediatrik hematoonkoloji özellikle de kök hücre nakli yapılan hastalarda ciddi hastalığın ortaya çıkabileceği ve bu durumda mortalitenin yüksek olacağı gösterilmiştir. Kritik hastalık oranı %6.6-21 arasında değişmekteyken mortalitenin %2-66 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmaların çoğu erişkin ve çocuk hastayı birlikte içermektedir. Bizim çalışmamızda mortalite oranı %22.2, genel sağkalım %52.9 bulunmakla birlikte kaybedilen tüm hastalara HKHN yapılmıştı ve ek olarak salgının 1. dalgasında kaybedilmiştir. Haziran 2021'den sonra hiçbir hasta kaybedilmemiştir. Covid 19 hastalığına bağlı mortalitenin azalmasında; sonradan çıkan varyantların fulminan seyrinin daha az olması, hastalık seyrinin ve takibinin daha iyi yönetilmesinin etkin olduğu düşünülmektedir.

Covid 19 pandemisi süresince hastalığın seyri ve sonuçları ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, hastalığın patogenezi büyük ölçüde anlaşılmıştır. Virüs spesifik etkin tedavi halen bulunamamış olup, tedavi büyük oranda destek tedavileri içermektedir. Enfeksiyondan korunmada risk gruplarındaki hastaların ve yakınlarının aşılanması halen en etkili yol olarak görünmektedir. Özellikle HKHN yapılan hastalarda uzamış ağır immunsupresyon hastalığın alt solunum yoluna ilerlemesine neden olmakta ve mortaliteyi direkt veya dolaylı olarak önemli ölçüde arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Covid 19, kök hücre transplantasyonu, çocukluk çağı

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş; yıl, ortanca (min-maks)	***7.5 (0.5-14.4)***	
Cinsiyet (K/E)	0.8	
Tanı- n (%)		
	Akut lenfoblastik lösemi	7 (%38.8) (KİT pozitif n=3)
	Akut myeloid lösemi	3 (%16.7) (KİT pozitif n=3)
	Hemoglobinopati	2 (%11.1) (KİT pozitif n=2)
	İmmunyetmezlik	2 (%11.1) (KİT pozitif n=1)
	Solid tümör	2 (%11.1)
	Kronik myeloid lösemi	1 (%5.6)
	Kronik myeloid lösemi	1 (%5.6)
Enfeksiyon lokalizasyonu n (%)		
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	10 (%56.6)
	Alt solunum yolu enfeksiyonu	8 (%44.4)
Komorbit durumlar (n=9) n (%)		
	Akciğer patolojisi-bronşektazi	2 (%11.1)
	Kardiyak patoloji - kardimyopati-kalp yetmezliği	2 (%11.1)
	Graft versus host hastalığı	1 (%5.6)
	Relaps-refrakter hastalık	1 (%5.6)
	Trizomi 21	1 (%5.6)
	Diabetes mellitus	1 (%5.6)
	Uzun süreli steroid kullanımı	1 (%5.6)

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-76 Referans Numarası: 16

HAPLOİDENTİK NAKİLDE POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD İLE ALFA BETA T HÜCRE DEPLESYONUNUN KIYASLANMASI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Özen[1], Mehmet Gündüz[1], İlknur Aksoyoğlu[1], Ahmet İfran[1], Ali Uğur Ural[1]

[1]Bayındır Söğütözü Hastanesi Hematoloji ve Kitm

Haploidentik allojenik kök hücre nakli son yıllarda hematolojik malign hastalıklarda genellikle posttransplant siklofosfamid (PTCy) kullanılarak yapılmaktadır. Bir diğer yöntem de alfa beta T hücre deplesyonudur. 27.04.2012 ile 30.04.2022 arasında kliniğimizde toplam 36 tanesi haploidentik allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Bu çalışmada iki farklı yöntemle haploidentik allojenik kök hücre nakli yapılan vakalarımız karşılaştırılacaktır.

Haploidentik allojenik kök hücre nakli yapılan 36 hastanın 23 (%64) tanesi erkek, 13 (%36) tanesi ise kadındır. CMV enfeksiyonunu takiben relaps 9 hastada (%30), CMV enfeksiyonunu takiben akut GVHH ise 6 (%20) hastada gözlenmiştir. Hastaların 14'ü (%39) hayatta olup 22 hasta (%61) ise kaybedilmiştir.

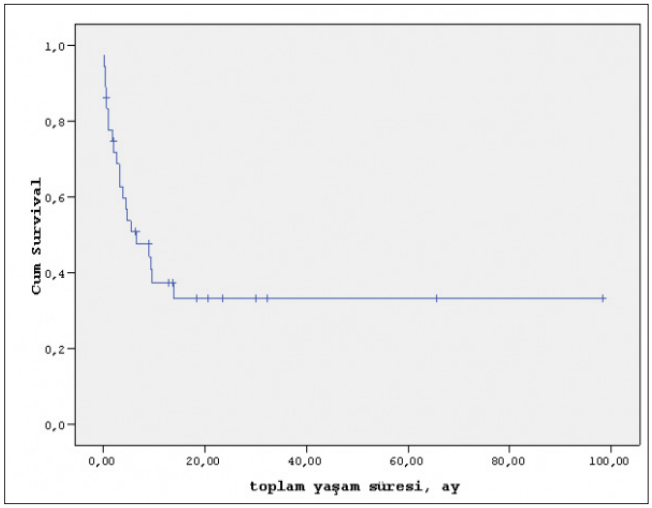
Haploidentik nakil yapılan hastaların ortanca olaysız sağkalımı 4,63 aydır (1,68-7,58, %95 CI). Toplam sağkalımı ise ortanca 6,6 aydır (0,46-12,74, %95 CI). Hastaların toplam ve olaysız sağkalım grafikleri şekil 1 ve 2 de verilmiştir. Ayrıca tablo 1 de tüm hastaların sağkalım verileri özetlenmiştir.

Haploidentik nakillerin 26 tanesi standart tedavi almış olup PTCy (n=21, %81) veya alfabeta T hücre deplesyonu (n=5, %19) ile nakil yapılmıştır. 10 adet haploidentik nakil ise standart tedavi almamıştır. Bu nedenle karşılaştırmaya alınmamıştır.

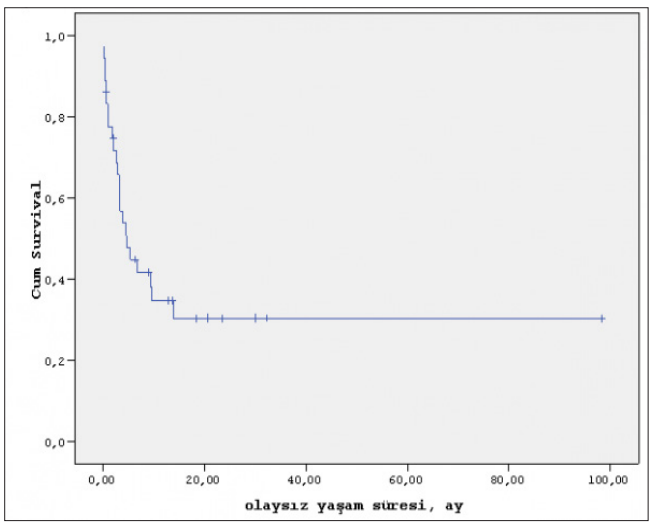
Tablo 2 de PTCy grubu ile T hücre deplesyonu yapılan grup demografik özelliklerine göre kıyaslanmıştır. T hücre deplesyonu yapılan grupta daha düşük CD34+ kök hücre uygulanmıştır. Gruplar sağkalım açısından kıyaslandığında her grupta da olaysız ve genel sağkalım açısından fark saptanmamıştır (Şekil 3 ve 4) ve tablo 3. Posttx Cy grubunda gelişen 5 akut GVHH vakasının 3'ü CMV enfeksiyonu sonrasında gelişmiş olup T hücre deplesyonu grubunda akut GVHH gelişmemiştir. Yine Posttx Cy grubunda graft

yetmezliği ve relaps gelişen 6 vakanın 5'i CMV enfeksiyonu sonrasında gelişmiş olup T hücre deplesyonu grubunda graft yetmezliği veya relaps gelişen 3 vakanın 2'sinde CMV 1'inde ise EBV enfeksiyonunu takiben graft yetmezliği veya relaps gelişmiştir. Aynı zamanda PTCy grubundaki hastalara metotreksat, siklosporin veta takrolimustan oluşan immünsüpresyon uygulanırken alfabeta T deplesyonu grubunda uygulanmamıştır.

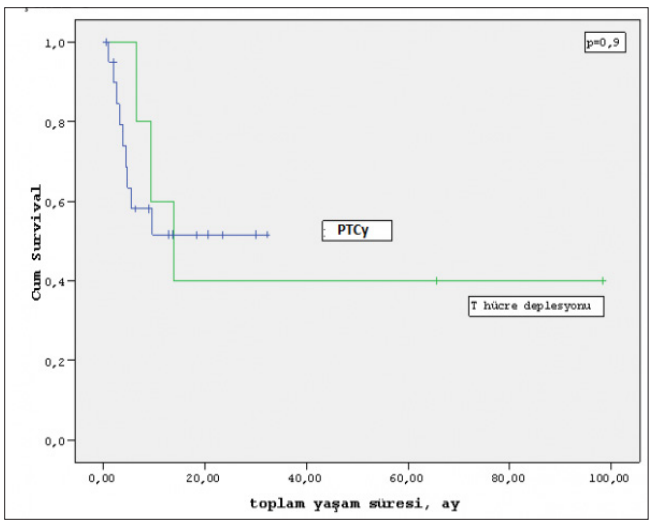
Anahtar kelimeler: haploidentik, T hücre deplesyonu, posttransplant siklofosfamid



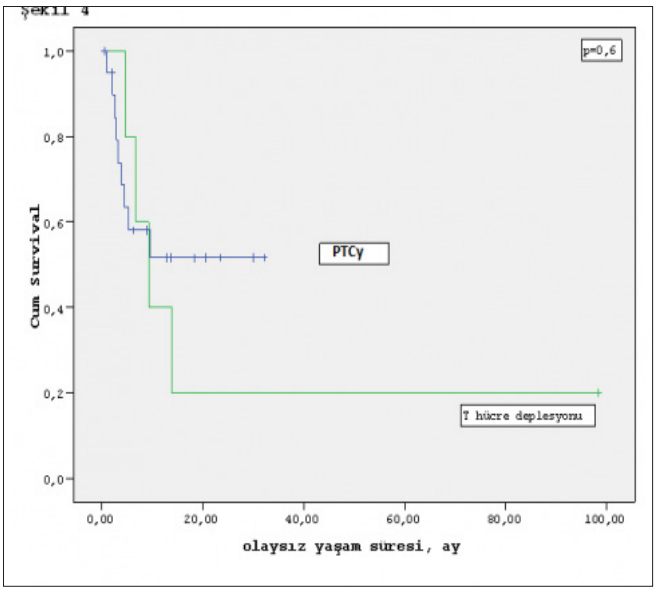
Şekil 1. Tüm hastalarda toplam sağkalım



Şekil 2. Tüm hastalarda olaysız sağkalım



Şekil 3. PTCy ile T hücre deplesyonunun toplam sağkalım açısından karşılaştırılması



Şekil 4. PTCy ile T hücre deplesyonunun olaysız sağkalım açısından karşılaştırılması

Tablo 1. Tüm hastalarda sağkalım özellikleri

	Toplam	*Olaysız*
1 yıllık	%71.6 (7,6SE)	%71.6 (7,6SE)
2 yıllık	%41.6 (8,5SE)	%40.8 (8,6SE)
Ortanca (%95CI)	4.6 (1.7-7.6)	6,6 (0,46-12.7)

Tablo 3. Her iki grupta hastalıksız ve toplam sağkalım

	PTCy toplam	*T hücre deplesyonu toplam*	*p*	*PTCy olaysız*	*T hücre deplesyonu olaysız*	*p*
1 yıllık	%58.1 (11,3SE)	%60.0 (21.9SE)		%58.1 (11,3SE)	%40.0 (21.9SE)	
2 yıllık	%51.6 (11,8SE)	%40.0 (21.9SE)		%51.6 (11,8SE)	%20.0 (17.9SE)	
Ortanca (%95CI)	18.7 (12.3-25.1)	13,9 (4,2-23,5)	0,9	18.6 (12.1-25.0)	9.4 (3,9-14,9)	0,6

Tablo 2. Her iki grubun demografik özellikleri

	PTCy grubu	*T hücre deplesyonu grubu*	*p*
Cinsiyet	• Kadın 9 (%43) • Erkek 12 (%57)	• Kadın 0 (%0) • Erkek 5 (%100)	0,13
Yaş	• 41 (20-68)	• 37 (25-45)	0,63
Tanı	• AML 12 (%57) • ALL 7 (%33) • HH 1 (%5) • KML 0 (%0) • MDS 1 (%5)	• AML 2 (%40) • ALL 1 (%20) • HH 1 (%20) • KML 1 (%20) • MDS 0 (%0)	0,27
Kök hücre kaynağı	• 20 hasta (%95) periferik kök hücre • 1 hasta (%5) kemik iliği	• 5 hasta (%100) periferik kök hücre • 0 hasta (%0) kemik iliği	1,0
CD34	• 10 (5.78-12.1) periferik kh • 1,29 (1,29) kemik iliği	• 5,11 (4.92-8.88) periferik kh • kemik iliği yok	0,01* (anlamlı)
Engraftman	• Gerçekleşti 20 (%95) • Olmadı 1 (%5)	• Gerçekleşti 5 (%100) • Olmadı 0 (%100)	1,0
Nötrofil engraftman günü	• 16.5 (13-21)	• 15 (10-21)	0,21
Sekonder engraftman yetmezliği	• Gelişti 8 (%42) • Gelişmedi 11 (%58)	• Gelişti 4 (%80) • Gelişmedi 1 (%20)	0,31
Akut GVHH gelişimi (engraft olanlar arasında)	• Var 5 (%24) • Yok 16 (%76)	• Var 0 (%0) • Yok 5 (%100)	0,54
Kronik GVHH gelişimi (>100 gün yaşayanlar arasında)	• Var 2 (%12) • Yok 14 (%88)	• Var 1 (%20) • Yok 4 (%80)	1,0
Ölüm nedeni (n=12)	• Graft yetmezliği n=3 (%33.5) • Relaps 3 (%33.5) • GVHH 2 (%22) • Enfeksiyon 1 (%11)	• Graft yetmezliği n=1 (%33) • Relaps 2 (%67) • GVHH 0 (%0) • Enfeksiyon 0 (%0)	0,66

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-77 Referans Numarası: 36

FARKLI BİYOBENZER GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖRLERİN KEMİK İLİĞİNDEN KÖK HÜCRE TOPLANMASI ÜZERİNE ETKİSİ

Barbaros Şahin Karagün[1], Utku Aygüneş[1], İlgen Şaşmaz[2], Bülent Antmen[1]

[1]Acıbadem Üniversitesi
[2]Çukurova Üniversitesi

Geleneksel olarak Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu(HSCT) için kök hücre kaynağı olarak Kemik iliği(BM) kullanılmıştır. Ancak yakın zamanlarda kök hücre mobilisazyonu için granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanılmasından sonra Allojenik HSCT için periferik kan kök hücresi (PBSC) daha fazla popülerlik kazanmıştır. G-CSF kullanılarak mobilize edilmiş BM (G-BM) ürünü ile ilgili yetişkin çalışmaları, PBSC gibi daha hızlı beyaz kan hücresi engraftmanı ürettiğini, ancak daha az akut ve kronik GVHD hastalığı olduğunu göstermiştir.

Kemik iliğinden elde edilen ürünün CD34 hücre içeriğini artırmak amacıyla 3 farklı GCSF (Lenograstim(GRANOCYTE)(n=30), filgrastim(NEUPOGEN) (n=30), ve biyobenzer filgrastim(LEUCOSTİM) (n=29),) kullanıldı. Kullanılan bu GCSF ler birbirleriyle ve kontrol grubu(n=30) ile karşılaştırıldı. G-CSF yapılarak sağlıklı dönörlerin BM den toplanan bu ürünlerden elde edilen veriler ayrıntılı olarak analiz edildi.

Tüm donörlere, BM kök hücre toplanmadan en az 24 saat önce (-1. günde) tek doz subkutan enjeksiyon olarak 10 ug / kg G-CSF yapıldı. BM elde edilen ürünün mikro litredeki CD34/UL miktarı açısından gruplar arasında Lenograstim(Granocyte®) alan grubun, CD34/UL değerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile filgrastim ve biyobenzer-filgrastim kullanılan gruplar arasında CD34/UL değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Allo HSCT uygulanan hastaların donörlerine BM CD34 hücre mobilizasyonu için biyobenzer filgrastim (Leucostim®) orijinal Filgrastim (Neupogen®) ve Lenograstim (Granocyte®) güvenle kullanılabilir. Ürün içerisinde toplanan CD34/UL miktarı dikkate alındığında Lenograstim (Granocyte®) daha çok tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: GCSF, bone marrow, stem cell, child

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-78 Referans Numarası: 613

HEMATOLOJİ PRATİĞİNDE KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN OLGULARDA ENFEKSİYON SIKLIĞI VE DAĞILIMI: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Hülya Yilmaz[1], Yeliz İlkem Şahin[2], Heydar Mammadli[2], Büşra Yıldız[3], Osman Fırat Duran[3], Rifat Furkan Aydın[3], Şükran Erten[3], Güldane Cengiz Seval[1], Sinem Civriz Bozdağ[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Günhan Gürman[1], Meral Beksaç[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Hematolojik hastalıklarda konvansiyonel kemoterapilerin enfeksiyon riski bilinse de kinaz inhibitörleri gibi farklı hücre içi sinyal yollarını hedefleyen tedavilerin enfeksiyonlar açısından güvenlik profili tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla çalışmamızda farklı hücre içi sinyal yolaklarını hedefleyen kinaz inhibitörleri kullanan hastalar bakteriyel, viral, fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından değerlendirildi.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi hasta kayıt sistemi retrospektif olarak tarandı. 2005-2022 yılları arasında toplamda 5520 hasta tarandı, 544 kinaz inhibitörü kullanan hasta çalışmaya dahil edildi. Bakteriyel enfeksiyon, kültürde üreme olması ya da başlanan antibiyoterapiye yanıt alınması; CMV/BKV/HBV reaktivasyonu, pozitifleşen PCR sonucu; mantar enfeksiyonu, kültürde üreme olması, galaktomannan pozitifliği ya da antifungal tedaviye yanıt alınması; PJP (Pneumocystis jirovecii pnömonisi), PJ antijeninin gösterilmesi; tüberküloz enfeksiyonu, ARB pozitifliği, kültürde üreme olması ya da anti-tbc tedaviye yanıt alınması olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 544 hastanın; %69'u kronik myeloid lösemi (KML), %14'ü kronik lenfositik lösemi (KLL), %8'i allogenik periferik kök hücre nakli (APKHN) olmuş hastalar, %6'sı polisitemia vera (PV), %3'ü akut myeloid lösemi (AML), %2'si non-Hodgkin lenfoma (NHL), %2'si Waldenström makroglobulinemi (WM) olgusu idi. Tüm kohortta bakteriyel enfeksiyon %15(n=83), HBV reaktivasyonu %1 (n=6), mantar enfeksiyonu %1(n=6) ve CMV reaktivasyonu %9 (n=50) sıklıkta görüldü. Hastalıklara göre enfeksiyon dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm kohort toplu olarak incelendiğinde tüberküloz ve PJP enfeksiyonu saptanmadı. HBV reaktivasyonu; ruksolitinib kullanan 2 PV tanılı hastada ve ibrutinib kullanan 4 KLL hastasında görülmüştür. CMV reaktivasyonunun görülmediği tek hasta grubu ibrutinib kullanan WM olgularıdır. FLT3 inhibitörü kullanan AML hastalarında bakteriyel enfeksiyonların yanında %11 (n=2) oranında CMV viremisi görüldü. İndüksiyonda konvansiyonel kemoterapi ile birlikte FLT3 inhibitörü alan AML hastalarında fungal enfeksiyon görülmedi. İlaçlara göre enfeksiyon sıklığı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Kinaz inhibitörleri ile tedavi, hem viral hem de bakteriyel enfeksiyon insidansını artırır. İbrutinib kullanımı ile enfeksiyon görülme sıklığı, altta yatan hastalık, ibrutinibin diğer ilaçlar ile kombine kullanımı ve kaçıncı basamakta kullanıldığına göre değişmektedir. Waldenström makroglobulinemili hastalarda tek ilaç olarak kullanımında enfeksiyon sıklığında artış yokken, NHL'de kombine ya da ileri tedavi basamaklarında kullanımında enfeksiyon sıklığı artmıştır. FLT3 inhibitörü kullanan AML hastalarında fungal enfeksiyon görülmemesi, hastaların antifungal profilaksi alması sebebi ile olabilir. İncelenen ilaçlarla enfeksiyon riskinin sadece kinazın kendisi ile değil, konağın durumu ile de ilişkili olduğu aşikardır. Aynı ilacın farklı hematolojik hastalık gruplarında enfeksiyon sıklığının farklı olmasının yanında, aynı hastalık grubunda ilacın kullanıldığı basamağa ve yanı sıra kullanılan ilaçlara göre de değişmektedir. Oral kinaz inhibitörleri kullanımında bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte CMV ve HBV gibi viral reaktivasyonlar da görülmektedir. Belli ilaç gruplarında özellikle HBV açısından viral reaktivasyonların takibi iyi yapılsa da kinaz inhibitörü kullanan hastalarda gözden kaçabilir ve hastalar reaktivasyon ile kaybedilebilir. Bu konuda çok merkezli gerçek gerçek yaşam verilerinin sunulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BCR-ABL kinaz inhibitörleri; ibrutinib; FLT3 inhibitörleri; enfeksiyon; Janus kinaz inhibitörleri

Kaynaklar

Sant'Antonio, Emanuela, et al. "A journey through infectious risk associated with ruxolitinib." British Journal of Haematology 187.3 (2019): 286-295.

Atteya, Asmaa, et al. "Evaluation of hepatitis B reactivation among patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors." Cancer Control 27.1 (2020): 1073274820976594

Reinwald, Mark, et al. "ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors)." Clinical Microbiology and Infection 24 (2018): S53-S70..

Munir, Talha, et al. "Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma." American journal of hematology 94.12 (2019): 1353-1363.

Sugamori, Haruko, et al. "Interim results from a postmarketing surveillance study of patients with FLT3-mutated relapsed/refractory AML treated with the FLT3 inhibitor gilteritinib in Japan." Japanese Journal of Clinical Oncology (2022).

Tablo 1. Hastalıklara göre enfeksiyon sıklığı

	KML N=377	PV N=35	NHL N=16	WM N=13	KLL N=80	AML N=17	APKHN N=46
Bakteriyel enf.	23(%6.8)	12(34.28)	6(%37.5)	2(%15.3)	20(%25)	12(%70)	8(%17)
HBV reak.	0	2(%5.71)	0	0	4(%5)	0	0
TBC	0	0	0	0	0	0	0
PJP	0	0	0	0	0	0	0
Mantar enf	0	1(2.85)	4 (%25)	0	0	0	1(%0.2)
CMV	2(%0.59)	3(%8)	14(%25)	0	10(%12.5)	2(%11)	19(%41)
BKV	-	-	-	-	-	-	4(%0.08)

PJP: Pneumocystis jirovecii pnömonisi, CMV: Cytomegalovirus enf.,TBC:Tüberküloz, BKV:BK virüs, KML:Kronik miyeloid lösemi,PV: Polisitemia vera , NHL: Non-Hodgkin lenfoma, WM: Waldenström makroglobulinemisi, KLL:Kronik lenfosittik lösemi , AML: Akut miyeloblastik lösemi, APKHN: Allojenik periferik kök hücre nakli

Tablo 2.İlaçlara göre enfeksiyon sıklığı

	Bakteriyel enf.	HBV reak.	TBC	PJP	Mantar enf	CMV	BKV
İmatinib,dasatinib, nilotinib,bosutinib,ponatinib	23(%6.8)	0	0	0	0	2(%0.59)	-
Ruxolitinib (PV)	12(34.28)	2(%5.71)	0	0	1(2.85)	3(%8)	-
İbrutinib (NHL)	6(%37.5)	0	0	0	4 (%25)	14(%25)	-
İbrutinib (WM)	0	0	0	0	0	0	-
İbrutinib (KLL)	20(%25)	4(%5)	0	0	0	10(%12.5)	-
Midostaurin,sorafenib, gilteritinib (AML)	12(%70)	0	0	0	0	2(%11)	-
Ruxolitinib(GVHH)	8(%17)	0	0	0	1(%0.2)	19(%41)	4(%0.08)

PJP: Pneumocystis jirovecii pnömonisi, CMV: Cytomegalovirus enf.,TBC:Tüberküloz, BKV:BK virüs, KML:Kronik myeloid lösemi,PV: Polisitemia vera , NHL: Non-Hodgkin lenfoma, WM: Waldenström makroglobulinemisi, KLL:Kronik lenfositik lösemi , AML: Akut miyeloblastik lösemi, APKHN: Allojenik periferik kök hücre nakli ,GVHH: Graft versus host hastalığı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-79 Referans Numarası: 578

İLAÇSIZ İYİLİK DURUMU KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA HEDEF OLMALIDIR: İİ-KMLTR (VEYA TKİNDURTÜRK) İLK SONUÇLARI

Güldane Cengiz Seval[1], Hakan Akbulut[1], Pervin Topçuoğlu[1], Derya Deniz Kürekçi[2], Ozan Salim[3], Tuba Ersal[4], Murat Albayrak[5], Ferda Can[6], Fadime Dursun Ersoy[7], Elçin Erdoğan Yücel[8], Ayfer Gedük[9], Mehmet Sönmez[10], Fahir Özkalemkaş[4], Mehmet Turgut[2], Güner Hayri Özsan[8], Muhit Özcan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Dışkapı Eah Hematoloji Kliniği
[6]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[7]Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[10]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

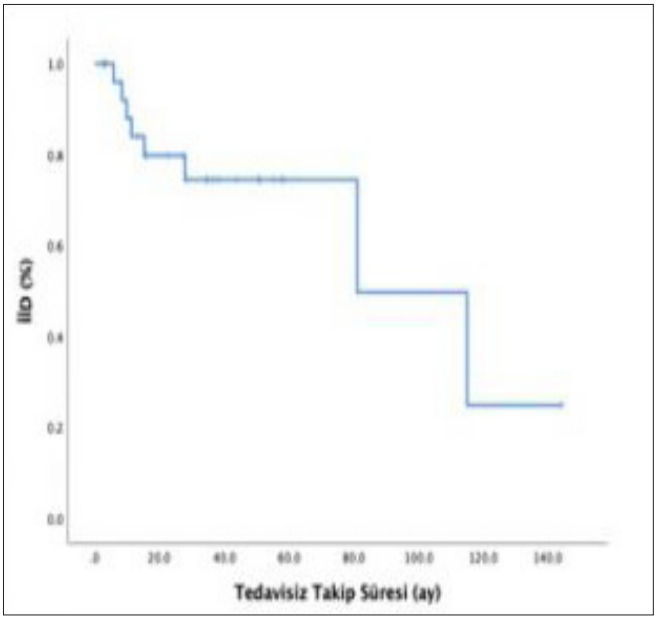
Giriş: BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kliniğe girmesi ile kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisi çağ atlamıştır. Ancak uzun TKİ tedavi süreleri periferik arter tıkanıklığı, iskemik kalp hastalığı, plevral effüzyon ve pulmoner hipertansiyon gibi yan etkilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Daha da önemlisi TKİ'leri pahalı bir tedavi seçeneği olup daha önceleri KML kök hücresi TKİ ile yok edilemediği için hayat boyu TKİ'lerine devam edilmesi gerektiği düşünülürken artık birçok klinik çalışmada derin moleküler yanıt (DMY) elde edilen hastaların hemen hemen yarısının ilaçsız iyilik durumuna (İİD) ulaşabildiği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, ülkemizde TKİ kesilmiş olan KML hastalarının sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık.

Hasta ve Yöntem: Ülkemizde 10 merkezden TKİ tedavisinin 2013-2022 yılları arasında, en az 3 ay süreyle kesildiği bilinen 34 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. TKİ tedavisinin kesilme nedeni, kesilme öncesindeki TKİ kullanım süresi ve moleküler yanıt (MY) derinliği, TKİ kesilme sırasındaki MY durumu ve İİD oranları araştırıldı. İİD süresi, TKİ kesilme tarihi ile TKİ yeniden başlama tarihi arasındaki süre olarak kabul edildi, TKİ tedavisinin tekrar başlanılmadığı hastalar ise sansürlü olarak ele alınarak analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların KML tanısını aldıktan sonra ortalama 128,4 ay (aralık: 18,4-372,9 ay) takip edildikleri görüldü. Hastaların cinsiyet dağılımı; 21 kadın (%61,8) ve 13 erkek (%38,2) olarak görüldü, yaş ortalamaları ise 54 yıl (aralık:30-88 yıl) idi. Hastaların tanıdaki Sokal skoru dağılımları; %41,2 (n=14) düşük, %50 (n=17) orta ve %8,8 (n=3) yüksek olarak görüldü. Hastaların %85,7'sinde RT-PCR ile BCR-ABL düzeylerinin takibinin yapıldığı bildirildi. TKİ kesilmeden önce hastaların ortalama 86,5 ay TKİ kullandığı (17 hasta imatinib) ve ortalama DMY süresinin de 43,8 ay olduğu görüldü. Sadece bir hastada birinci basamakta interferon tedavisi kullanılırken diğer hastalar da imatinib kullanılmıştı. Hastaların %37,1'inin (n=13) imatinib altında progrese olması üzerine bu hastalara ikinci kuşak TKİ'leri (9 dasatinib ve 4 nilotinib) başlandı. Hastaların İİD ulaşma oranı %74,3 idi ve TKİ tedavisini ortalama 27,9 ay (aralık:3-144 ay) kullanmadıkları görüldü. Hastaların 2 yıllık İİD ulaşma oranı %79,8 olarak hesaplandı (Figür-1). Hastaların %62,9'unun kendi isteği ile, %28,6'sının yan etki nedeniyle ve 3 hastanın (%8,6) da gebelik istemi olması üzerine TKİ tedavilerinin kesildiği görüldü. Yan etki olarak %8,6 plevral effüzyon, %4,8 kalp yetmezliği ve %2,9 pulmoner hipertansiyon geliştiği görüldü. Hastaların hiçbirinde TKİ kesilme sendromu görülmedi. Yanıt kaybı nedeniyle tekrar TKİ ihtiyacı olan 8 hastanın 3'üne imatinib ve 5'ine dasatinib başlandı görüldü. Bir hasta İİD kaybettikten 5 yıl sonra öldü.

Tartışma: Çeşitli nedenlerle TKİ tedavileri kesilen hastaların sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda 34 hastanın 26'sında İİD'nin sağlanabildiği görülmüştür. İİD ile ilgili gerçek hayat verileri giderek artmakta olup bizim çalışmamız da bu konuda ülkemizde yapılan ilk değerlendirme olması açısından literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, tirozin kiraz inhibitörleri



Şekil 1.

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-80 Referans Numarası: 580

AĞIR PNÖMONİLİ ERİŞKİN COVID-19 HASTALARINDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ: 80 HASTADA TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bilal Aygün[1], Funda Pepedil Tanrıkulu[1], Mahmut Bakır Koyuncu[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

Amaç: Terapötik plazma değişimi (TPD), ağır klinik seyirli yeni tip koronavirüs (COVID-19) hastalarında sıklıkla tartışılan, uygulanması için deneyimli personel ve aferez cihazı yardımı gereken bir tedavidir. Çalışmamızda, COVID-19 nedeni ile TPD uygulanmış olan erişkin hastaların özellikleri ve klinik sonlanımlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Aferez ünitemizde TPD uygulanmış olan erişkin hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve COVID-19 pozitif vakalar araştırmaya dahil edilmiştir. Olgulara ait demografik veriler, tıbbi bilgiler ve tüm laboratuvar sonuçları merkezimizde hasta takibi için kullanılmakta olan elektronik veri tabanından alınmış, aferez işlemine ait teknik detaylar için aferez ünitesi kayıtları kullanılmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 57 (19-85) olan toplan 80 (54 erkek, 26 kadın) olgu dahil edilmiştir. İşleme başlanmadan önce olguların %99'unda ağır pnömoni varlığı söz konusudur. Tüm olguların %84'ünde kritik eşik değeri aşan düzeylerde lenfopeni varlığı dikkat çekmektedir. Benzer şekilde hastaların dörtte üçünden fazlasında kritik düzeyde CRP ve D-dimer yüksekliği; %41'inde ise ferritin yüksekliği mevcuttur. Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ortanca olarak 26 (5-124) gündür. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, TPD işlemini takiben 14. günde gözlenen mortalite oranı %51 iken, 28. günde %75 olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, kritik eşik değerlerinin üzerinde ferritin, CRP ya da D-dimer varlığı; multiorgan

yetmezliği; entübasyon ihtiyacı; ve yoğun bakım ünitesinde takip gerekliliği mortalite oranlarında artış ile ilişkilendirilen parametreler olarak kaydedilmiştir.

Sonuç: COVID-19 bazı hastalar için halen kritik hastalık sürecine ilerleyen ölümcül bir hastalıktır. Araştırmamızda, TPD uygulanan olgular için gözlenen mortalite oranı literatürdeki işlem yapılmayan olgularla benzerdir. Ancak, bulgularımızın geniş ölçekli, prospektif çalışmalar ile doğrulanması gereklidir. Araştırmamızın konuyla ilgili yeni çalışmalara yol göstereceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazma değişimi, COVID-19

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

SS-81 Referans Numarası: 208

AKİT SONRASI STEROİDE DİRENÇLİ AKUT VE GEÇ-AKUT GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞINDA MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA

Muzaffer Keklik[1], Serhat Çelik[2], Burak Deveci[3], Kemal Deniz[4], Zeynep Burçin Gönen[5], Gökmen Zararsız[6], Rabin Saba[7], Gülşah Akyol[1], Yusuf Özkul[8], Leylagül Kaynar[1,9], Mustafa Çetin[1,3], Ali Ünal[1], Olcay Y. Jones[10]

[1]Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
[2]Kırıkkale Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Kırıkkale, Türkiye
[3]Medstar Antalya Hastanesi,hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye
[4]Erciyes Üniversitesi, Patoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye
[5]Erciyes Üniversitesi, Genom Kök Hücre Merkezi, Kayseri, Türkiye
[6]Erciyes Üniversitesi, Biyoistatistik Bölümü, Kayseri,türkiye
[7]Medstar Antalya Hastanesi,infeksiyon Hastalıkları Bölümü, Antalya, Türkiye
[8]Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Kayseri, Türkiye
[9]Medipol Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
[10]Walter Reed Ulusal Askeri Tıp Merkezi, Pediatrik Romatoloji Bölümü, Bethesda, Amerika Birleşik Devletleri

Amaç: Graft-versus-host hastalığı (GvHH) halen allojeneik kök hücre naklinin (AKİT) en önemli morbidite ve mortalite sebebi durumunda olup %40-80 oranında görülebilmekte ve son üç dekaddır standart ilk basamak tedavi seçeneği olan steroide direnç durumunda ileri basamak tedavileri yetersiz kalabilmektedir. Bu bağlamda 2000'li yılların başlangıcında öncelikle steroide dirençli akut GvHH tedavisinde başarılı şekilde uygulandığı bildirilmeye başlanan mezenkimal kök hücre tedavisi (MKH) konusunda literatürde yeterince yayın birikmekle birlikte, geç-akut GvHH'da MKH tedavisi konusunda sınırlı sayıda bildiri mevcuttur. Bu geriye dönük çok merkezli çalışmada, steroide dirençli akut ve geç-akut GvHH'da MKH tedavisinin etkinlik ve güvenliği yanı sıra, iki yıllık takipteki sağkalım sonuçları derlenmiştir.

Gereç ve yöntem: Başlıca akut lösemiler olmak üzere, hematolojik maligniteler nedeniyle AKİT yapıldıktan sonraki takipte steroide dirençli derece II-IV akut veya geç-akut GvHH tanısı ile MKH tedavisi uygulanan toplam 76 hastaya ait veriler kaydedilmiştir. Akut ve geç-akut GvHH tanısı ile derecelendirilmesi, güncel Ulusal Sağlık Enstitüleri Uzlaşı (NIH) raporları doğrultusunda yapılmıştır. MKH endikasyonu olarak en az iki basamak steroid içeren immunsupresif tedaviye yetersiz yanıt durumu baz alınmıştır. MKH izolasyonu ve kültürü, akraba dışı HLA-uyumsuz erişkin gönüllülere ait göbek kordonu veya yağ dokudan uygulanmıştır. Hastalar haftada bir MKH infüzyonunu rutin immunsupresif ve/veya immunmodulatör tedavilere ek olarak almıştır.

Bulgular: Çalışma grubunu 46 akut ve 30 geç-akut GvHH hastası oluşturmuştur. Grupların temel özellikleri, AKİT hazırlık rejimleri ve GvHH profilaksileri gibi nakil prosedürleri benzer bulunmuştur. Organ tutulumları ve dereceleri ile MKH öncesi tedaviler bakımından fark saptanmamıştır. Hastalara 135 yağ doku (88 akut, 47 geç-akut GvHH) ve 59 göbek kordonu (42 akut, 17 geç-akut GvHH) kaynaklı olmak üzere toplam 194 MKH infüzyonu yapılmıştır. İnfüzyonlar sırasında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Akut GvHH grubunda ortanca 1.55 (0.84-2.56) $x10^6$/kg, geç-akut GvHH grubunda da 1.64 (0.85-2.58) $x10^6$/kg dozda MKH uygulanmıştır. Akut GvHH grubunda 23 hasta 1-2 MKH infüzyonu alırken, 20 hasta 3-4 infüzyon, 3 hasta da ≥ 5 infüzyon almıştır. Geç-akut GvHH grubunda ise, 20 hasta 1-2, 9 hasta 3-4 ve bir hasta da ≥ 5 infüzyon almıştır.

Akut GvHH grubunda %34.8 hastada yanıt elde edilmiş olup, %8.7'si tam yanıt (CR), %2.2 çok iyi kısmi yanıt (VGPR), ve %23.9 kısmi yanıt (PR) olmuştur. Kalan %65.2 hastada yanıtsızlık (NR) görülmüş olup, %43.5'u ilerleyici hastalık (PD) ve %21.7'si de stabil hastalık (SD) durumunda olmuştur. Geç-akut GvHH grubunda, %56.7 hastada yanıt elde edilmiş olup, %16.7'si tam yanıt (CR) ve %40'ı kısmi yanıt (PR) olmuştur. Bu grupta yanıtsızlık oranı (NR) ise %43.3 olarak tespit edilmiştir. Bu yanıt oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.060).

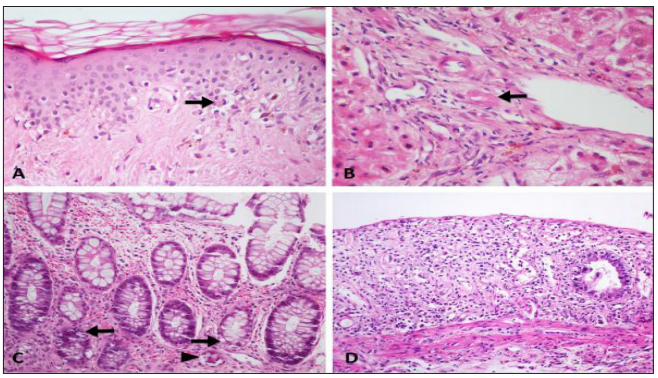
İki yıllık takipte relaps dışı mortalite (NRM) kümülatif insidansı akut GvHH grubunda geç-akut GvHH grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur: [sırasıyla %71 (%95CI, %59-%86) ve %40 (%95CI, %25-%62), (p=0.032)]. 2 yıllık sağkalım olasılığı da akut GvHH grubunda geç-akut GvHH grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur: [sırasıyla %28 (%95CI, %13-%40) ve %59 (%95CI, %37- %74), (p=0.0011)].

Tartışma: Çalışmada, akut GvHH'de MKH tedavisine yanıt oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin şekilde düşük saptanmış olup (%34.8), bu sonuç söz konusu grupta iki yıllık takipteki anlamlı yüksek NRM (%71) ve düşük sağkalım (%28) oranlarıyla desteklenmiş durumdadır. Bu durum, steroide dirençli akut GvHH'nin klinikopatolojik olarak daha agresif, geç-akut GvHH'nin ise nispeten ılımlı seyrettiği şeklinde yorumlanabilir. Bireysel gereksinimler doğrultusunda uygulanacak multipl MKH infüzyonlarının GvHH hastalarının tedavisi ve sağkalımına etkisi bakımından ileri çalışmalar yol gösterici olabilecektir.

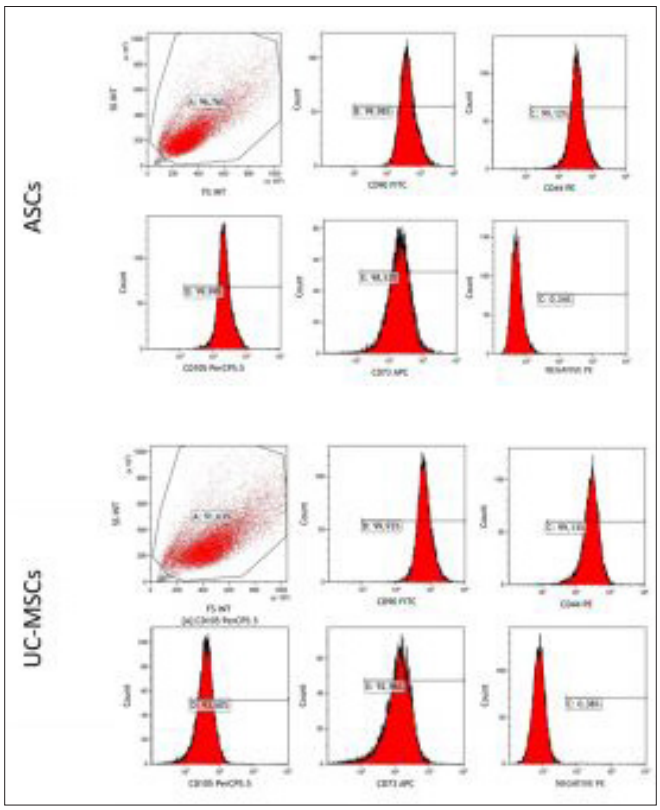
Anahtar kelimeler: Allojeneik Kök Hücre Nakli, Graft-versus-Host Hastalığı, Mezenkimal Kök Hücre

Kaynaklar

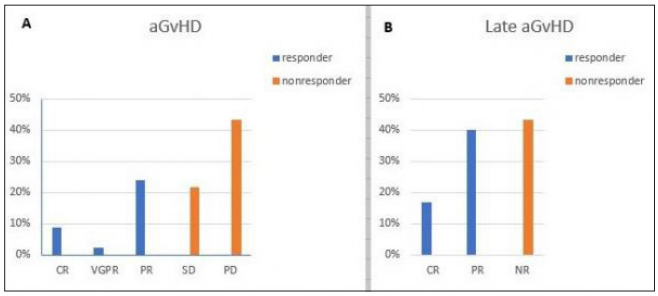
1. Introna, M., et al., Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients. Biol Blood Marrow Transplant, 2014. 20(3): p. 375-81.
2. Kebriaei, P., et al., Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. 15(7): p. 804-11.
3. Martin, P.J., et al., First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(8): p. 1150-63.
4. Omer, A.K., et al., Late acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 2016. 22(5): p. 879-883.
5. Arora, M., et al., Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. 2016. 22(3): p. 449-455.
6. Ruutu, T., et al., Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Bone Marrow Transplant, 2014. 49(2): p. 168-73.



Resim 1A,B,C,D. Karaciğer,kolon,cilt,duodenum biyopsi kesitleri



Resim 2. MKH yağ doku ve göbek kordonuakan ölçer görüntüsü



Resim 3 A,B. Grupların yanıt oranları

Tablo 1. Hasta özellikleri ve nakil karakteristikleri

Variable	Type of GvHD		p
	aGvHD (n= 46)	Late aGvHD (n= 30)	
Age (years)	40.54±14.91	39.53±13.67	0.766
Gender (Female)	25(54.3)	14(46.7)	0.513
Diagnosis			0.089
Acute leukemia	36 (78.3)	26 (86.7)	
Chronic leukemia	2 (4.3)	0	
Malign lymphoma	1 (2.2)	3 (10)	
Other	7 (15.2)	1 (3.3)	
Donor Age (years)	38.83±12.31	39.97±13.37	0.704
Donor Gender (Female)	12(26.1)	14(46.7)	0.065
Gender match	40(86.9)	23(76.6)	0.296
Donor type			0.449
HLA-matched sibling	28(60.9)	23(76.7)	
Haploidentical relative	11(23.9)	4(13.3)	
HLA-matched unrelated	7(15.2)	3(10)	
Graft type			0.287
PBSC	40 (87)	28 (93.3)	
Bone marrow	6 (13)	2 (6.7)	
Conditioning regimen			0.245
MAC	33 (71.7)	25 (83.3)	
RIC	13 (28.3)	5 (16.7)	
GvHD prophylaxis			0.337
CsA+MTX	35 (76.1)	25 (83.3)	
CsA+MMF	6 (13)	3 (10)	
Ex vivoT cell depletion	5 (10.9)	2 (6.7)	

Data are presented as n(%), mean±standard deviation or median(1st-3rd quartiles). Abbrevi ons: GvHD, graft-versus-host disease; aGvHD, acute graft-versus-host disease; HLA, Human leukocyte antigen, PBSC, peripheral blood stem cells; MAC, myeloablative conditioning; RIC, reduced intencity conditioning; CMV, cytomegalovirus; CsA, cyclosporine A; MTX, methotrexate; MMF, mycophenolate mofetil

Tablo 2. GvHH detayları ve önceki tedavi sayıları

Variable	Type of GvHD		p
	aGvHD (n= 46)	Late aGvHD (n= 30)	
GIS GvHD	32(69.6)	17(56.7)	0.251
GIS GvHD grade			
3	11(34.4)	5(29.4)	
4	21(65.6)	12(70.6)	
Skin GvHD	27(58.7)	15(50.0)	0.456
Skin GvHD grade			
3	4(14.8)	0	
4	23(85.2)	15(100.0)	
Liver GvHD	19(41.3)	10(33.3)	0.484
Liver GvHD grade			
2	2(10.5)	1(10.0)	
3	1(5.3)	0	
4	16(84.2)	9(90.0)	
Previous therapies			0.406
First line	46	30	
Second line	35	28	
Third line	10	7	

Data are presented as n(%), mean±standard deviation or median(1st-3rd quartiles). Abbreviations: GvHD, graft-versus-host disease; aGvHD, acute graft-versus-host disease; GIS, gastrointestinal system

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-82 Referans Numarası: 60

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ PROFİLAKSİ STRATEJİLERİNİN ETKİNLİĞİ

Fatma Zehra Eraslan Yılmaz[1], Tayfur Toptaş[2], Tülin Tuğlular[2], Işık Atagündüz[2]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Tüm DLBCL hastalarının yaklaşık %5'inde MSS nüksü gözlenir. MSS nüksü sonrası sağkalım aylarla sınırlıdır. Bu sebeple MSS nüks riski yüksek olan hastaları belirlemek ve etkili şekilde MSS profilaksisi uygulamak DLBCL tedavisinin önemli bir basamağını oluşturur. MSS profilaksisi amacıyla sıklıkla IT-MTX ya da IV-MTX tercih edilmektedir. Ancak uygulanan profilaksilerin MSS nüksünü önleme üzerine olan etkileri büyük hasta gruplarında ve prospektif olarak kanıtlanmamıştır ve tartışmalıdır. Çalışmamızda MSS nüksü açısından yüksek riskli hasta gruplarında uygulanan MSS profilaksilerinin MSS nüksünü önleme üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak MSS nüksünün sağkalım üzerine etkisi ve MSS-IPI, yaş, albümin, hücre kökeni ve DEL/DHL durumunun kümülatif MSS nüks insidansı üzerindeki etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

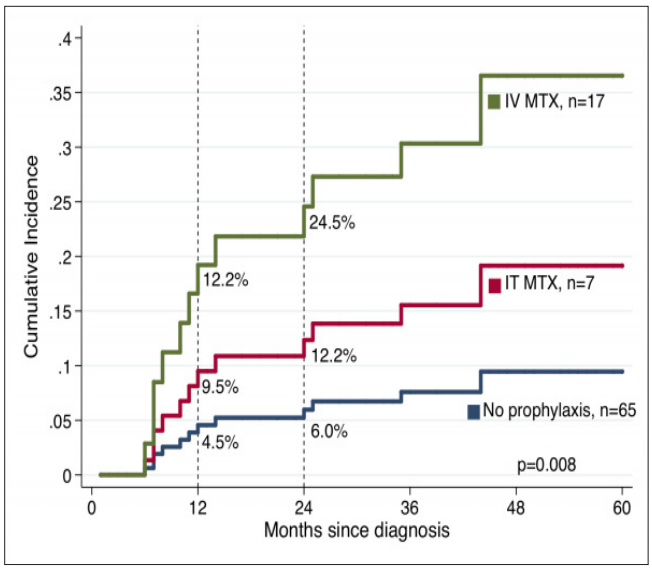
Yöntem: 190 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiştir MSS nüks riski yüksek olan 89 hasta incelendiğinde, yedi hasta IT-MTX, 17 hasta ise IV-MTX profilaksisi almış, 65 hasta ise MSS profilaksisi almamış hastalardan oluşmaktadır.

Bulgular: Çalışmamızda ortanca yaş 57 (18-88) olarak bulunmuştur ve kadın erkek oranı nerdeyse eşittir (erkek= %48.4). Tanı anında hastaların %66.8'i (n=127) ileri evre hastalığa sahiptir. Tüm kohortta MSS nüksü açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen toplam 89 (tüm hastaların %46.8'i) hasta mevcuttu. Yüksek MSS nüks riskine sahip grupta bir yıllık kümülatif MSS nüks riski IV-MTX alan hastalarda %12.2, IT-MTX alanlar hastalarda %9.5, profilaksi almayan hastalarda %4.5, iki yıllık kümülatif MSS nüks riski ise IV-MTX alan hastalarda %24.5, IT-MTX alan hastalarda %12.2, profilaksi almayan hastalarda ise %6.0 olarak saptanmıştır (p=0.008). Ancak IV-MTX profilaksisi verilmiş olan grup yüksek oranda (%41.1) DHL veya DEL hastalarından oluşmaktadır. Profilaksi alan DHL hastalarında MSS nüksü %50 iken; profilaksi verilmemiş DHL hastalarında bu oran %25'tir. Hem profilaksi alan hem de almayan DEL hastalarında MSS nüksü %33.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda yaygın büyük B hücreli lenfomada genel MSS nüksü sıklığını %6.8 bulduk. MSS nüksüne kadar geçen ortalama sürenin 12 ay olduğunu gözlemledik. MSS nüksü sonrası ortanca sağkalım süresi 2 (%95 GA: 0-4.9) ay olarak hesaplandık. MSS-IPI skoru yüksek olan hastaların düşük ve orta riskli olan hastalara göre MSS nüksü risklerinin altı kat fazla olduğunu gösterdik (12 aylık MSS nüksü riski %9 ve %1.5; 24 aylık MSS nüksü riski %2.0 ve %11.6, p=0.03). Tek değişkenli analizde hücre kökeni ve cinsiyetin MSS tutulumunu öngördürmediği saptadık. Tek değişkenli analizde anlamlı istatistiksel olarak anlamlı fark oluştursa da, çok değişkenli analizde serum albümin değerinin MSS

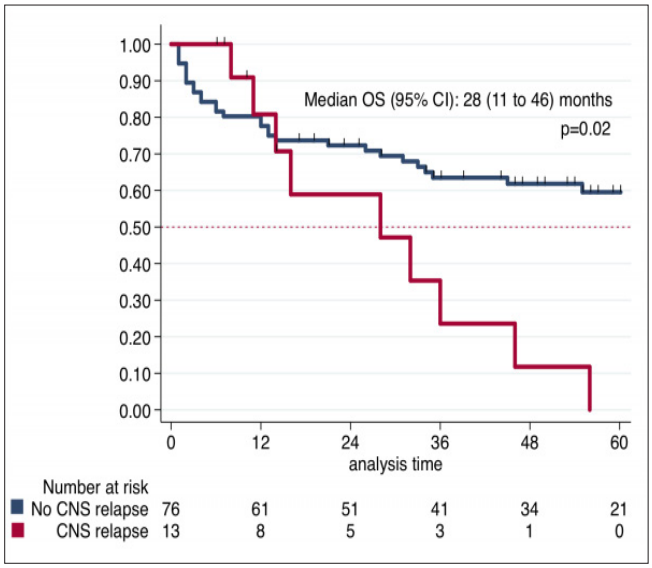
nüksünün bağımsız bir öngördürücüsü olmadığını gösterdik. Bununla birlikte MSS-IPI, DHL ve DEL varlığının MSS nüksünün güçlü öngördürücüleri olduğunu saptadık.

Sonuç: MSS nüksünün bağımsız öngördürücüleri DHL ve/veya DEL varlığı ve MSS-IPI skorudur. Cinsiyet, serum albümin düzeyi ve Hans algoritmasına göre hücre kökeninin MSS nüksünü öngördürücü etkisi saptanmamıştır. MSS nüksü olan kişilerde sağkalım beklentisi oldukça kötüdür (ortanca iki ay). IV-MTX MSS nüksü açısından yüksek riskli popülasyonda etkin koruma sağlamamaktadır. Bu sebeple MSS nüksü açısından yüksek riskli hastaların MSS profilaksi stratejilerinde önemli değişikliklere ihtiyaç vardır.

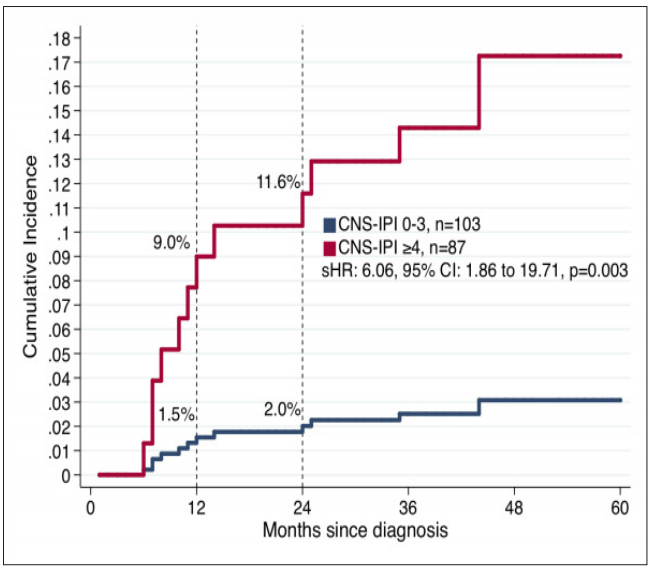
Anahtar kelimeler: Hodgkin dışı lenfoma, merkezi sinir sistemi, profilaksi



Şekil 3. IV-MTX, IT-MTX MSS profilaksisi alan yüksek riskli hastaların ve MSS profilaksisi almayan yüksek riskli hastaların tanıdan itibaren geçen MSS nüks sürelerinin karşılaştırması



Şekil 2. MSS nüksü olan ve olmayan hastaların tanıdan itibaren geçen sağkalım sürelerinin karşılaştırması



Şekil 1. MSS-IPI skoru yüksek ve düşük olan hastaların tanıdan itibaren geçen MSS nüks sürelerinin karşılaştırması

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-83 Referans Numarası: 162

ÇOCUKLARDA İLERİ EVRE LENFOBLASTİK DIŞI, NON-HODGKIN LENFOMADA 1 G/M2 METOTREKSAT, 5 G/M2 METOTREKSAT KADAR ETKİN Mİ?

Rejin Kebudi[1], Ülkü Miray Yıldırım[1], Başak Koç Şenol[1], Osman Bülent Zülfikar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji

Giriş: Son yıllarda Hodgkin dışı lenfomada sağ kalım oranları belirgin olarak yükselmiştir. Bu çalışma ile 1) tek merkezde tedavi edilmiş lenfoblastik lenfoma dışındaki Hodgkin dışı lenfoma (NLNHL) tanılı çocuk hastaların demografik verileri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi 2) Son 20 yılda tanı alan hastaların sonuçlarının önce ile karşılaştırılması 3) ileri evre NLNHL'da 1 g/m² metotreksat içeren modifiye-BFM rejimi ile 5 g/m² metotreksat verilerek uygulanan tedavi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde Haziran 1990-Haziran 2022 arasında NHL tanısı (125 NLNHL) ile tedavi edilen 152 çocuk hasta (106 erkek, 46 kız) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara 1991 yılına kadar COMP protokolü, 1991 ve sonrasında BFM protokolleri uygulanmıştır. İleri evre hastalara 1995 yılına kadar 5 g/m² metotreksat (MTX) uygulanmış olup bu hastalarda 5 yıllık sağkalımın özellikle toksik ölümlere bağlı olarak %44 olması nedeniyle (Kebudi R et al, J Clin Oncol 31, 2013,suppl; abstr 10043) 2002'ye kadar tedavi 1 g/m² MTX ve 2002 sonrası 5 g/m² olarak modifiye edilmiştir. Primer tedavide rituksimab kullanılmamıştır.

Sonuçlar: NLNHL tanılı 125 hastanın (94 Burkitt, 31 büyük hücreli) median yaşı 8 (2-18) yıldı. Primer bölge 52 hastada batın, 27'de baş/boyun ve 46'sında diğer (mediasten, kemik, meme, överler, cilt, paravertebral) idi. Yetmişsekiz hastada (%62.5) ileri evre (III+IV), 47'sinde evre I+II hastalık izlendi. İki hastada ikincil malignite (akut miyeloblastik lösemi ve gliobalastome multiforme) görüldü. COVID-19 pandemisi sırasında ciddi MIS-C ilişkili bir ölüm izlendi.

Tüm grubun 5 yıllık sağkalımı %82.2 idi. Beş yıllık sağkalım erken evre (I+II) hastalıkta ileri evreye göre belirgin yüksekti (93.5% vs 75.3%, p=0.003). Beş yıllık sağkalım 2002 ve sonrası tedavi edilen her iki gruptan tüm hastalarda (92.5 %vs 63.6%, p=0.0001); erken evrede (%100 vs %82.4), ileri evrede (%88 vs %51.9, p=0.001) olarak bulundu. 1995 ve sonrası tedavi edilen ileri evre hastalarda 1 g/m² (intratekal dozları da modifiye edildi) ile 5 g/m² MTX alan hastalar arasında 5 yıllık sağ kalım oranları arasında belirgin fark bulunmadı (%81.6 vs %76.5, p=0.94).

Tartışma: Son yirmi yılda NLNHL'de sağkalım oranları önemli oranda artmıştır. İleri evre NLNHL hastalarının 1 g/m² MTX ile modifiye BFM protokolü uygulanarak tedavi edilmesiyle sağlanan sağkalım oranlarının 5 g/m² MTX verilerek tedavi edilen hastalarla benzer olması, 1 g/m2 MTX'in daha az toksik olduğunu öne sürmektedir ve özellikle primer tedavide

rituksimabın da kulanılanıldığı günümüzde daha geniş hasta sayısı ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Lenfoblastik dışı Non-Hodgkin Lenfoma, çocukluk çağı, 1 g/m2 metotreksat, modifiye BFM protokolü

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-84 Referans Numarası: 499

HUMORAL İMMÜN YANITTA ETKİLİ MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİLERİ VE SARS-COV-2 İLİŞKİSİ

Merve Aydoğan[1], Hülya Yılmaz[1], Gül Yavuz Ermiş[1], Bülent Karakaya[1], Mehmet Hakan Akbulut[1], Güldane Cengiz Seval[1], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Günhan Gürman[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı*

Giriş: Birçok hematolojik hastalıkta monoklonal antikorlar olan anti-CD20; rituksimab, obinutuzumab veya anti-CD38; daratumumab kullanılmaktadır. Doğrudan ya da dolaylı olarak B lenfosit hücre deplesyonu yapan bu tedavilerin humoral immün sistemi etkileyerek enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir[1]. Covid-19 pandemi sürecinde, hastaların bu tedavilerle 'yeni koronavirüs (*SARS-CoV-2*)' ile enfeksiyon riskinin artırıp artırmadığı merak konusu olmuştur

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilimdalı'nda, covid-19 pandemisinden sonra doğrudan ya da dolaylı B hücre deplasyonu yapan monoklonal antikor ile tedavi olan hastalar rastgele belirlenmiş ve hastaların *SARS-CoV-2* geçirip geçirmediği ve ne şiddette geçirdiği geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalarla ilgili verilerin istatistiği vaka bazında yapılmıştır

Bulgular: Covid-19 pandemisinden sonra rituksimab alan 20 hasta, daratumumab alan 10 hasta ve obinutuzumab alan 3 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 57.3, 24'ü erkek,9'u kadındır. Rituksimab alan hastaların 10'u non-hodgkin lenfoma (NHL), 5'i kronik lenfositer lösemi (KLL), 3'ü otoimmun hemolitik anemi, 1'i castleman hastalığı ve 1'i de kaposi sarkomu tanılıdır. Daratumumab alan hastaların 6'sı multipl miyelom tanılı iken, 4 tanesi primer amiloidoz tanılıdır. Obinutuzumab alan hastaların ise 2'si NHL olup 1'i KLL tanılıdır.

Rituksimab alan hastaların 2'si aşısız olup ortalama aşı dozu 2,7 ortanca aşı dozu 3'dür. Hastaların 12 tanesi (%60) rituksimab tedavisinden sonra *SARS-CoV-2* geçirmiş 8'i evde, 4'ü hastanede izlenmiştir. Hastanede izlenen hastalardan birisi servisde yatmış ama oksijen ihtiyacı olmamıştır. Diğer 2 hasta ise oksijen ihtiyacı olup yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi almışlardır. Bunlardan biri aşısız olup, 3 ay hastanede kalmış, eve oksijen ile taburcu edilmiş ve 5 ay *SARS-CoV-2* pozitifliği devam etmiştir. Diğeri 2 doz aşılı olup, 3 ay ara ile 2 kez hastane yatışı olmuş ve oksijen ile eve taburcu edilmiştir. Son olarak 60 yaşında, primer santral sinir sistemi lenfoması tanılı ve 3 doz aşılı hasta, rituksimab tedavisinden 2 ay sonra *SARS-CoV-2* testi pozitifleşmiş ve YBÜ'nde izlenirken vefat etmiştir.

Daratumumab alan hastaların hepsi aşılı olup ortalama aşı dozu:3,4 ortanca aşı dozu 3,5'dur. Bu hastaların 4 tanesi (%40) daratumumab tedavisinden sonra *SARS-CoV-2* geçirmiş olup 2 tanesi evde, 2 tanesi de hastanede servisde izlenmiştir. Hiçbirinin oksijen ihtiyacı, uzun süren hastane yatışı ya da yoğun bakım ihtiyacı olmamıştır.

Obinutuzumab alan 3 hastanın 3'ü de tedavi sonrası *SARS-CoV-2* geçirmiş olup ve 3 hasta da uzun süre hastanede yatmıştır. Hastalardan birinin tedavi öncesi aşı dozu 3 olup tedaviden sonra *SARS-CoV-2* pozitifliği yaklaşık 2 ay sürmüştür ve hastanede yatarak oksijen tedavisi almıştır. Diğer hasta 4 doz aşılı olup 2 hafta hastanede yatarak izlenmiştir. Üçüncü hasta ise yaklaşık 1 ay hastanede kalmış ve oksijen tedavisi almıştır.

Tartışma-Sonuç: Çalışmamızda doğrudan ya da dolaylı B lenfositlere yönelik monoklonal antikor tedavileri sonrası hastaların *SARS-CoV-2* durumu incelenmiştir. Daratumumab sonrası ciddi bir enfeksiyon kliniği izlenmezken, obinutuzumab alan tüm hastalar *SARS-CoV-2* enfeksiyonunu hastanede ve ağır geçirmiştir.Rituksimab ile hastaların 4 tanesi hospitalize edilmiş, 3'ü (%15) ağır geçirmiş ve bunlardan bir tanesi de vefat etmiştir. Monoklonal antikorlarla ile *SARS-CoV-2* arasındaki ilişkiyi incelerken hastaların primer hastalıkları, öncesinde aldıkları kemoimmünoterapiler, ek hastalıkları ve yaşları da önemlidir. Yayınlanan bir metanalizde hematolojik maligniteli hastalarda *SARS-CoV-2*'ye bağlı ölüm oranı ileri yaşta daha yüksek bulunmuştur (%34) [2]. Ayrıca yapılan çalışmalarda B hücre deplesyonu yapan tedaviler ile hematolojik maligniteli hastalarda aşı yanıtının bozulduğuna dair veriler vardır [3].Bu bilgilere dayanarak, daha geniş çaplı hasta sayıları ile çalışmalar yapıldığında önemli veriler elde edilecektir

Anahtar kelimeler: monoklonal antikor, covid-19, rituksimab,obinutuzumab,daratumumab

Kaynaklar

1. Liebers, N., et al., Humoral and cellular responses after COVID-19 vaccination in anti-CD20-treated lymphoma patients. Blood, 2022. 139(1): p. 142-147.
2. Vijenthira, A., et al., Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood, 2020. 136(25): p. 2881-2892.
3. Herishanu, Y., et al., Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2021. 137(23): p. 3165-3173.

Tablo 1. Monoklonal antikorlar ve SARS-CoV-2 ilişkisi

	N	SARS-CoV-2		SARS-CoV-2 Pozitif-Evde	SARS-CoV-2 Pozitif-Hastanede	
		Negatif	Pozitif		Oksijensiz	Oksijenli /YBÜ
N (%)						
Rituksimab	20	8 (40)	12 (60)	8 (40)	1 (5)	3 (15)
Daratumumab	10	6 (60)	4 (40)	2 (20)	2 (20)	0 (0)
Obinutuzumab	3	0 (0)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)

48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022, ANTALYA

Bildiri Özetleri

Tartışmalı Poster Bildiriler

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-01 Referans Numarası: 632

REFRAKTER HEREDİTER HEMORAJİK TELENJİEKTAZİ OLGULARININ TEDAVİSİNDE BEVACIZUMAB KULLANIMI

İlker İhtiyaroğlu[1], Selin Küçükyurt[2], Sercan Olcar[1], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Deniz Özmen[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Damla Ortaboz[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Herediter hemorajik telenjiektazi (HHT) kontrolsüz anjiyogenezin neden olduğu tekrarlayan burun kanamaları ve visseral arteriovenöz malformasyonlarla(AVM) karakterize, otozomal dominant kalıtılan bir kanama bozukluğudur. HHT'nin Avrupa'da 85.000 kişinin etkilendiği öngörülmektedir.

Hastaların en sık başvuru şikayeti burun kanamasıdır. Erişkin dönemde sayıları giderek artan telenjiektaziler ciltte, müköz membranlarda ve iç organlarda görülebilir. Visseral AVM'ler merkezi sinir sistemi, akciğer ve karaciğer tutulumu ile ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Tekrarlayan kanamalara bağlı sıklıkla demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. HHT'li hastalarda çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır.

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) serum seviyeleri HHT'li hastalarda sağlıklı popülasyona göre yüksek saptanmıştır. Dolaşımda VEGF'ye bağlanan ve bunları nötralize eden bir rekombinant, insan monoklonal IgG1 antikoru olan bevacizumabın HHT'li hastalarda kanama ve aneminin yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Refrakter HHT'li hastaların yönetiminde bevacizumab tedavisinin etkinliğine yönelik tek merkez deneyimini sunmaktır.

Method: Çalışmaya 2017-2022 yılları arasında İUC Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde HHT tanısı ile takip edilen, takip sırasında tedaviye refrakter olması nedeniyle bevacizumab tedavisi başlanan hastalar dahil edildi. HHT'li hastaların tanısında Curaçao kriterleri kullanılır, buna göre; (1) spontan ve tekrarlayan epistaksis, (2) karakteristik bölgelerde telenjiektaziler, (3) visseral arteriyovenöz malformasyonlar veya telenjiektaziler ve (4) HHT'si olan birinci derece akraba öyküsü olmasıdır.

Çalışmamıza Cruçao kriterlerine göre ≥2 tanı kriteri taşıyan 6 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden hastaların demografik verileri, önceki tedavileri, tedavi süre ve yanıtları geriye dönük olarak tarandı. Hastalar bevacizumab öncesi traneksamik asit, talidomid veya lenalidomid tedavisi almıştı. Bu tedaviler altında kanama kontrolü sağlanamayan hastalara bevacizumab tedavisi başlandı.

Bulgular: Bevacizumab tedavisi alan 6 hastanın ortanca yaşı 55.5 (43 – 62) ve %33.3'ü erkekti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, komorbiditeleri, aldıkları önceki tedaviler tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların çoğunda (n:4) başvuru şikayeti tekrarlayan epistaksis iken %33.3'ünde gastrointestinal sistem kanamasıydı. Hastaların %50'sinde karaciğerde AVM saptandı.

Hastaların bevacizumab tedavisi altında ortalama izlem süresi 22.3 aydı. Hastaların %66.6'sı (n:4) bevacizumab tedavisi altında klinik yanıtlıdır, hayatı tehdit eden kanama olmadan takip edilmektedir ve bu hastalarda hemoglobin düzeyinde ortalama 1,7 gr/dl artış saptanmıştır. Bir hastada bevasizumab tedavisine rağmen tekrarlayan jejunal kanamalar devam etmektedir, ancak bu hastada eşlik eden von Willebrand hastalığı da mevcuttur. Kalan 1 hasta ise takip dışı kalmıştır. Tablo-2'de hastaların bevacizumab tedavisi altında izlem süresi ve tedavi yanıtları gösterilmiştir.

Sonuç: HHT; tekrarlayan burun kanaması olan, insidental olarak visseral AVM saptanan veya gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran olgular arasında endoskopik olarak telenjiektazi saptananlarda akla gelmelidir. Topikal ve ablatif tedaviler, oral traneksamik asit ve antianjiogenik ilaçlar tedavi seçenekleri arasındadır. Tutulum yeri ve kanamanın şiddetine göre tedavi yaklaşımı değişiklik gösterir. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak kendi hasta grubumuzda da hastaların %50'sinden fazlasında bevacizumab ile kanama kontrolü sağlanmış ve hemoglobin düzeyinde tedavi öncesine göre artış saptanmıştır. Sadece 1 hastada tedaviye rağmen kanama kontrolü sağlanamamış olup tedavi yanıtının alınamasının sebebi eşlik eden başka bir kanama bozukluğu olması ile (von willebrand hastalığı) ilişkili olabilir. HHT'li hastalarda bevacizumab etkili ve güvenli bir ajan olarak kullanılabilir ancak uzun dönem tedavi sonuçları için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: osler weber rendu bevacizumab telenjiektazi arteriovenöz malformasyon epistaksis kanama

Tablo 1. Bevacizumab alan hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Olgu	Doğum yılı	Cins	Tanı tarihi	Komorbidite	Başvuru şikayeti	Epistaksis	Gastrointestinal sistem kanaması	Mukokutanöz telenjiektazi	Visseral AVM
1	1979	K	2017	VWH	Burun kanaması	+	-	+	-
2	1971	K	2012	Serviks karsinomu	Burun kanaması	+	-	+	Hepatik
3	1968	K	2020	PHT	GİS kanama	-	+	+	Hepatik
4	1966	E	2017	HT,DM, Prostat ca	Burun kanaması	+	-	+	-
5	1966	E	1992	HT,DM	Burun kanaması	+	-	-	-
6	1960	K	2002	HT,romatizmal kardit	GİS kanama	+	+	+	Hepatik

Tablo 2. Bevacizumab alan hastaların tedavi yanıtları

Olgu	Bevacizumab aldığı süre (ay)	Bevacizumab öncesi Hgb (gr/dl)	Bevacizumab sonrası Hgb (gr/dl)	Tedavi yanıtı
1	27	12	8.7	yanıtsız
2	34	11.7	9.5	takipten çıktı
3	18	11.8	13.9	yanıtlı
4	38	14.8	13.8	yanıtlı
5	9	8	12.2	yanıtlı
6	8	8.8	9.5	yanıtlı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-03 Referans Numarası: 91

EDİNSEL HEMOFİLİDE HEKİM FARKINDALIĞI: ANKET ÇALIŞMASI

Ahmet Muzaffer Demir[1], Muhlis Cem Ar[2], Fahri Şahin[3], Merve Altunbaş[4]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Novo Nordisk Türkiye

Gerekçe: Edinsel hemofilinin (EH) hekimler arasında yeterince tanınmıyor ve dolayısıyla geç tanı alıyor olması önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum çoğu hastanın başlangıçta, EH konusunda deneyimi olmayan hematoloji dışındaki branşlara başvurmasından kaynaklanmaktadır.

Amaç: Ülkemizde ilk kez yapılan bu çalışmada farklı branşlardaki hekimlerin edinsel hemofiliyle ilgili farkındalıklarının, tanı ve tedavisine yaklaşımlarının ve bilgi düzeylerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçları ihtiyaç duyulan eğitim programlarının geliştirilmesi ve uygulanmasına rehberlik edecektir.

Yöntem: Çalışmaya katılmayı kabul eden jinekoloji, romatoloji, acil tıp hekimliği, iç hastalıkları, medikal onkoloji ve erişkin hematoloji branşlarındaki uzman hekimlere anket uygulaması yapılmıştır. Çalışmaya alınan hekimlerin dağılımı ülkemizdeki branş dağılım oranlarına uygun olarak belirlenmiştir. Anket sırasında, hekimlere tanısı belirtilmeksizin EH klinik (Profil 1) ve laboratuvar bulgularını (Profil 2) kapsayan iki hasta profili verilerek, bu hastalara yaklaşımları sorgulanmıştır. Sonuçlar hekimlerin branşlarına göre oluşturulan alt gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 945 hekim katılmıştır. Çalışmaya katılan hekimlerin %76,3'ü son bir yıl içinde tanımlanan profile (Profil 1) uyan hasta gördüklerini belirtmiş (ortalama 46 hasta), bu oran hematologlar arasında %90 olarak saptanmıştır (ortalama 72 hasta). Bu profilde bir hastada ilk sırada şüphelenilen tanının, açık uçlu olarak sorulduğunda, en yüksek oranda (%23,4) immun trombositopeni olduğu görülmüştür, hemofiliden şüphelenen hekimlerin oranı hematologlar (%27,5) ve romatologlar (%29,5) arasında diğer branşlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Hematoloji branşı dışındaki hekimlerin büyük çoğunluğu bu profildeki bir hastayı kendileri tedavi etmeyip farklı branşa sevk edeceğini bildirmiştir. Aynı profildeki hastada, tanı seçenekleri verilerek bu hastayı ilk sırada hangi tanıyla ilişkilendirdikleri sorulduğunda, en yüksek oranda (%39,6) immun trombositopeni, sonrasında %32,0 oranında hemofili ile ilişkilendirildiği görülmüştür. Tanımlanan hasta profilini seçenekler arasından en çok hemofili ile ilişkilendiren hekimlerin sadece %40,2'si bu profili edinsel hemofili ile ilişkilendirmiştir. Hematologlar arasında bu oranın %59,7 olduğu izlenmiştir.

İkinci profil değerlendirildiğinde, hekimlerin %36,7'si son bir yıl içinde bu profile uygun hasta gördüğünü belirtmiştir. Profil 2'yi okuduklarında hekimlerin ilk sırada en sık (%27,8'i) şüphelendiği tanı hemofili olmuştur. Hekimlerin bu profildeki hastaları tedavi ya da sevk etme davranışları Profil 1'e benzer bulunmuştur. Tanı olarak alternatif hastalık

şıkları sunulduğunda hekimlerin %53,5'i bu profili en çok hemofili ile ilişkilendirmiş ve bunların %67,7'si bu hastalığın edinsel hemofili olduğunu belirtmiştir.

Hekimlerin meslek hayatları boyunca gördükleri ortalama EH hasta sayısı 15 olarak belirtilmiştir ve sadece %9,4'ü EH konusundaki bilgilerinin yeterli olduğunu düşünmektedir. Bu bilgi düzeylerine rağmen hekimlerin sadece %21,6'sı EH hakkında bilgi almak istediklerini ifade etmiştir. Edinsel hemofili hakkında bilgi almak isteyen hekim oranının 30 yaş ve altı hekim grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir (sırasıyla %41.7, %23.8, %27.8, p=0.003).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları hekimlerimizin çoğunun, karşılaştıkları EH profiline sahip hastalarda, ilk tanı olarak EH düşünmediklerini, hemofili tanısı konulduğunda da edinsel hemofili ayrımı yapmadıklarını, hematologların EH tanı ve tedavisine diğer branşlara göre daha hakim olduklarını göstermektedir. Çoğu hekimin bilgi düzeylerini yetersiz bulmaları göz önüne alındığında EH tanısına ilişkin eğitimlerin, doğru tanının erken konulmasına ve böylece morbidite ve mortalitenin azaltılmasına sağlayacağı fayda göz ardı edilemez.

Anahtar kelimeler: Factor VIII deficiency, acquired hemophilia A, surveys and questionnaires, awareness

Kaynaklar

1. Haider MZ, Anwer F. Acquired Hemophilia. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560494/
2. Türk Hematoloji Derneği, Edinsel Hemofili A Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011
3. Tiede A, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020. PMID: 32381574
4. Baudo F, Cataldo F, Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. BJOG, 2003;110(3):311-4. doi: 10.1016/s1470-0328(03)01935-9.
5. Tiede A, Giangrande P, Teitel J, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. Haemophilia. 2019 Nov;25(6):969-978. doi: 10.1111/hae.13844. Epub 2019 Sep 13.PMID: 31517435
6. Paul Giangrande. Acquired Hemophilia. Revised edition. Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre, Oxford, U.K. November 2012 · No. 38.
7. Taher A, Al Mahmasani L, Aadra A, et al. Assessment of Lebanese healthcare professionals' awareness on acquired haemophilia: a cross-sectional study. Hematology. 2021 Dec;26(1):83-87. doi: 10.1080/16078454.2020.1869885.PMID: 33427128

Tablo 1. Edinsel hemofili klinik bulgularını tanımlayan Profil 1.
Kendisinde ve ailesinde kanama eğilimi öyküsü bulunmayan hastalarda aşağıda belirtilen klinik bulguların varlığı
1. Purpura (yaygın ekimoz), hematom ve yumuşak doku kanaması.
2. Cerrahi işlem sonrası uzun süreli kanama
3. Doğum sonrası kanama
4. Periton arkası kanama
5. Sindirim sistemi ve ürolojik kanama
6. Nöro-vasküler sorunlar yaratan kompartıman sendromu

Tablo 2. Edinsel hemofili laboratuvar bulgularını tanımlayan Profil 2.
Daha önce kendisinde ve ailesinde kanama öyküsü olmayan, izole aPTZ uzaması ile başvuran kanamasız kişilerde aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçına rastlanması durumu.
1. İzole aPTZ uzaması (aktive parsiyel tromboplastin zaman >40 saniye, Trombin zamanı normal, Protrombin zamanı normal, antikoagülasyon tedavisi almıyor)
2. Hastanın 65 yaş üzeri olması veya son bir yıl içerisinde gebelik hikayesi olması
3. Karışım testi ile inhibitör şüphesi

TP-05 Referans Numarası: 134

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE PLERİXAFOR: ENGRAFTMAN KİNETİĞİNDE FARK VAR MI?

İstemi Serin[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Berrin Balık Aydın[2], Elif Melek[2], Yaşa Gül Mutlu[2], Hülya Bilgen[2], Hüseyin Beköz[2], Leylagül Kaynar[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Yüksek doz kemoterapi ve sonrasında otolog kök hücre nakli (OKHN) bir çok hematolojik malignitenin tedavisinde vazgeçilmez bir yer oluşturmaktadır. Multipl miyelom, bazı non-Hodgkin lenfomalarda frontline olarak, relaps Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalarda önemli bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalımın uzamasına anlamlı katkı sağlayan OKHN'de ana kök hücre kaynağını, yıllar içerisinde yerini oldukça dominant olarak belirleyen periferik kök hücre oluşturmaktadır. Hem yüksek kalitede, hem de yeterli kök hücreyi toplamak temel hedef olmaktadır. Mevcut mobilizasyon rejimlerinde, kemoterapi ile birlikte veya tek olarak granülosit koloni-uyarıcı faktör (Granulocyte colony-stimulating factor-G-CSF) OKHN'de oldukça sık olarak kullanılmakta ve mobilizasyonun temelini oluşturmaktadır. Ciddi tedavi yükü olan, nakil öncesinde kullanılan tedavilere bağlı kök hücre toksisitesi olan vakalarda daha fazla olmak üzere, tek G-CSF kullanımının yetersiz olduğu noktalarda, plerixafor tercih edilmektedir. Plerixafor, kemokin reseptörü olan CXCR4'e reversibl olarak bağlanarak kök hücre mobilizasyonunu artırmaktadır. Çalışmamızda, plerixafor kullanımının engraftman kinetiğine olan etkisinin ortaya konması ve G-CSF ile mobilizasyon ile karşılaştırılması planlandı.

Materyal ve method: İstanbul Medipol Üniversitesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 2014-2022 yılları arasında gerçekleştirilmiş olan tüm OKHN olguları çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanında, tanıları, nakil öncesi tedavi basamakları, mobilizasyon tipleri (kemo / G-CSF +/- Plerixafor), toplanan CD34+ kök hücre miktarları, nötrofil ve trombosit engraftman varlığı ve günleri, febril nötropeni ve fungal enfeksiyon varlığı gibi verileri kayıt altına alındı.

Sonuçlar: Yapılan istatistiksel analizde kemo-mobilizasyon yapılan hastalar ile G-CSF mobilizasyon grubu arasında nötrofil veya trombosit engraftmanı varlığı veya süresi açısından herhangi bir istatistiksel farklılık bulunmadı. Plerixafor kullanılan hastaların, kullanılmayanlara göre önceki tedavilerinde daha fazla radyoterapi aldığı görüldü (p=0,006). Plerixafor kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında nötrofil veya trombosit engraftman yetmezliği açısından farklılık yokken, nötrofil ve trombosit engraftmanının plerixafor kullanılan hastalarda daha uzun sürede gerçekleştiği görüldü (nötrofil: 10,2±2,7 vs. 12±4,1 ve 14,2±5,9 vs. 21,6±13,9, p=0,008 ve p=0,002). Plerixafor kullanılan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla febril nötropeni görüldü (p=0,04). Plerixafor kullanılan hastalarda toplanan kök hücre sayısı kullanılmayan hastalara göre anlamlı olarak daha az bulundu (9,53±6,09 vs. 7,44±4,19, p=0,03). Hastalar kemo-mobilizasyon+ plerixafor ve G-CSF ile mobilizasyon+plerixafor olarak gruplandırıldığında ise engraftman varlığı veya günü açısından anlamlı farklılık görülmedi.

Tartışma ve sonuç: Literatürde plerixafor- engraftman verisinin çoğunluğu engraftman açısından fark olmadığını göstermekte iken, çalışmamızda anlamlı farklılık ortaya konulmuş, plerixafor kullanımı ile ilgili yeni bir tartışma noktası ortaya çıkmıştır. Bu hastaların febril nötropeni ataklarının anlamlı olarak daha fazla olması da bulgularımızı desteklemektedir. Çok merkezli çalışmalar ile sonuçlarımızın destekleneceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Otolog kök hücre nakli, plerixafor, engraftman

Kaynaklar

Drozd-Sokołowska et al. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients relapsing after previous autologous hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. J Clin Apher. 2021 Jun;36(3):443-453.

Yuan S et al. Engraftment and outcomes following autologous stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma patients mobilized with plerixafor. Hematol Oncol. 2017 Sep;35(3):281-287.

Antelo ML A et al.; Northern Spanish Working Group for Hematopoietic stem cell mobilization and transplantation. Engraftment after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients mobilized with Plerixafor: A retrospective, multicenter study of a large series of patients. Transfus Apher Sci. 2021 Jun;60(3):103130.

Tablo 2.

Plerixafor Kullanımının Etkisi					
Plerixafor Kullanımı		**Total (n=300)**	**Yok (n=257)**	**Var (n=43)**	
Özellikler		**x̄±SD**	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**p-value**
Yaş		50,5±13,9	50,7±13,8	49,1±14,4	0,5
		n(%)	**n(%)**	**n(%)**	
Cinsiyet	Erkek	174(58)	158(61,5)	16(37,2)	**0,003**
	Kadın	126(42)	99(38,5)	27(62,8)	
Tanı	Multiple Miyelom	151(50,3)	138(53,7)	13(30,2)	**0,01**
	Hodgkin Lenfoma	39(13)	28(10,9)	11(25,6)	
	NonHodgkin Lenfoma	99(33)	81(31,5)	18(41,9)	
	Diğer	11(3,7)	10(3,9)	1(2,3)	
Önceki Basamak	1-3	295(98,3)	253(98,4)	42(97,7)	0,99
	4-5	5(1,7)	4(1,6)	1(2,3)	
RT	Yok	269(89,7)	236(91,8)	33(76,7)	**0,006**
	Var	31(10,3)	21(8,2)	10(23,3)	
Lenalidomid	Yok	264(88)	227(88,3)	37(86)	0,67
	Var	36(12)	30(11,7)	6(14)	
Nötrofil Engraftman Yetmezliği	Yok	8(2,7)	6(2,3)	2(4,7)	0,61
	Var	292(97,3)	251(97,7)	41(95,3)	
Trombosit Engraftman Yetmezliği	Yok	13(4,3)	10(3,9)	3(7)	0,41
	Var	287(95,7)	247(96,1)	40(93)	
Febril Nötropeni	Yok	27(9)	27(10,5)	-	**0,04**
	Var	273(91)	230(89,5)	43(100)	
Fungal Enfeksiyon	Yok	279(93,3)	242(94,5)	37(86)	0,04
	Var	20(6,7)	14(5,5)	6(14)	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**x̄±SD**	
Nötrofil Engraftmanı Süre		10,4±3,1	10,2±2,7	12±4,1	**0,008**
Trombosit Engraftmanı Süre		15,3±7,9	14,2±5,9	21,6±13,9	**0,002**
Febril Nötropeni Süre		5,9±2,9	5,9±3,1	5,8±2,4	0,76
Toplanan hücre sayısı		9,23±5,89	9,53±6,09	7,44±4,19	**0,03**
Hb		11,32±1,73	11,38±1,69	10,97±1,88	0,14
Platelet		220705±98196	226547,08±100832,75	185790,69±72233,61	**0,01**
WBC		6258,9±3559,3	6358,79±3514,55	5661,86±3804,93	0,23
Nötrofil		4291,87±3296,	4378,21±3294,43	3775,81±3300,46	0,27
Lenfosit		1206,57±611,6	1216,45±606,74	1147,44±644,51	0,49

(p<0,05 anlamlılık) Student's t test, Ki-Kare test

Tablo 3.

Mobilizasyon Verilerinin Karşılaştırılması: Kemo-mobilizasyon + Plerixafor vs. G-CSF + Plerixafor					
Hücre Toplama		**Total (n=43)**	**Kemo+Plerixafor (n=30)**	**G-CSF+ Plerixafor (n=13)**	
		n(%)	**n(%)**	**n(%)**	**p-value**
Nötrofil Engraftman Yetmezliği	Yok	2(4,7)	1(3,3)	1(7,7)	0,99
	Var	41(95,3)	29(96,7)	12(92,3)	
Trombosit Engraftmanı Yetmezliği	Yok	3(7)	2(6,7)	1(7,7)	0,99
	Var	40(93)	28(93,3)	12(92,3)	
Febril Nötropeni Görülme	Yok	-	-	-	-
	Var	43(100)	30(100)	13(100)	
Fungal Enfeksiyon Görülme	Yok	37(86)	27(90)	10(76,9)	0,34
	Var	6(14)	3(10)	3(23,1)	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**x̄±SD**	
Nötrofil Engraftmanı Süre		12±4,1	12,4±4,6	10,9±2,1	0,28
Trombosit Engraftmanı Süre		21,6±13,9	21,1±14,1	22,8±14,3	0,74
Febril Nötropeni Süre		5,8±2,4	5,8±2,3	5,7±2,6	0,86
Toplanan hücre sayısı		7,44±4,2	8,03±4,55	6,1±2,94	0,17

(p<0,05 anlamlılık) Student's t test, Ki-Kare test

Tablo 1.

Mobilizasyon Verilerinin Karşılaştırılması: Kemo-mobilizasyon vs. G-CSF					
		Total (n=300)	**Kemo (n=250)**	**G-CSF (n=50)**	
Özellikler		**x̄±SD**	**x̄±SD**	**x̄±SD**	**p-value**
Yaş		50,5±13,9	49,8±14,3	53,6±11,3	**0,04**
		n(%)	**n(%)**	**n(%)**	
Cinsiyet	Erkek	174(58)	149(59,6)	25(50)	0,21
	Kadın	126(42)	101(40,4)	25(50)	
Nötrofil Engraftman Yetmezliği	Yok	8(2,7)	7(2,8)	1(2)	0,99
	Var	292(97,3)	243(97,2)	49(98)	
Trombosit Engraftman Yetmezliği	Yok	13(4,3)	12(4,8)	1(2)	0,48
	Var	287(95,7)	238(95,2)	49(98)	
		x̄±SD	**x̄±SD**	**x̄±SD**	
Nötrofil Engraftmanı Süre		10,4±3,1	10,3±3,1	11,2±2,6	**0,03**
Trombosit Engraftmanı Süre		15,3±7,9	14,7±7,5	17,8±9,7	**0,04**

(p<0,05 anlamlılık) Student's t test, Ki-Kare test

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-06 Referans Numarası: 561

İKİNCİ KEZ YAPILAN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARIMIZ: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK KIT ÜNİTESİ

Funda Tayfun Küpesiz[1], Hatice Gaber Kurt[2], Elif Güler[1], Alphan Küpesiz[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) pek çok benign ve malign hastalığın tedavisinde etkinliği kanıtlanmış küratif tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. HKHN, başarılı ile sonuçlanabileceği gibi nakil sonrası primer greft yetmezliği, zayıf greft fonksiyonu, sekonder greft yetmezliği ve greft rejeksiyonu ile de sonuçlanabilir. Bu durumda hastanın kurtarma tedavisi olarak tekrar bir allojenik HKHN`e ihtiyacı olabilir.

Amaç: Merkezimizde ikinci kez HKHN yaptığımız hastaların demografik verilerini ve nakil özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, KIT Ünitesinde Haziran 1998– Eylül 2022 yılları arasında yapılan 799 allojenik ile 86 otolog HKHN tarandı. Değerlendirmeye 2.HKHN hastaları dahil edildi. Veriler geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 54 hasta dahil edildi. Hastaların %70`i (n=38) erkek idi. İlk nakilden ortalama 12,3 ± 21,2 ay (aralık: 1-128 ay) sonra hastalara 2. HKHN yapıldı bu sırasında hastaların ortalama yaşı 99,2 ± 56 ay (aralık: 5-207 ay) idi. Tanıları değerlendirildiğinde hastaların; 14'ü (%26) immün yetmezlik, 9`u (%16,7) talasemi majör, 8`i (%14,8) ALL, 7`si (%13) AML, 7`si (%13) myeloproliferatif hastalık, biri (%1,9) HLH, biri (%1,9) Hurler Sendromu tanılıydı. Nöroblastom nedeni ile iki (%3,7) hastaya ve Hodgkin Lenfoma nedeni ile nakil yapılan bir (%1,9) hastanın ilk nakilleri otolog HKHN olarak yapıldı ancak 2.HKHN allojenik HKHN yapıldı.

Hastaların %40`ında (n= 21) primer greft yetmezliği, %37`sinde (n= 20) zayıf greft fonksiyonu, %22`sinde (n=12) greft rejeksiyonu-relaps nedeni ile 2. nakil yapılırken bir hastada COVİD sonrası sekonder greft yetmezliği nedeni ile HKHN yapıldı.

Donör kaynağı olarak nakillerin %54`ünde (MSD= 18, MFD= 11) akraba verici kullanıldı. Donör değişikliği %43 (n= 23) hastada yapıldı. HLA doku uyum değerlendirildiğinde nakillerin %50 (n= 27)tam uyumlu, %35`i (n=19) bir antijen uyumsuz, %15 (n=8) hastada iki veya daha fazla antijen uyumsuzluğu saptandı.

Kök hücre kaynağı olarak hastaların %37 (n= 20)`sinde kemik iliği, %43 (n= 23)`ünde periferik kan, %2 (n=1)`sinde de kordon kanı kullanıldı.

HKHN sonrası ortalama izlem süresi 23,2± 32 ay (aralık: 0,2-134 ay) olarak hesaplandı. Hastaların %41 (n= 22) 2. HKHN sonrası sağ olarak hayatlarına devam etmekte iken %59 (n=32) hasta nakil ilişkili komplikasyonlar (çoklu organ yetmezliği, kardiyak yetmezlik, kanama) nedeni ile kaybedildi. Kaybedilen hastaların 18`i malignite nedeni ile nakil yapılan hastalardı. Kaybedilen hastalardan dördüne greft yetmezliği nedeni ile 3. nakil yapıldı ancak bu hastalar da nakil sonrası dönemde çoklu organ yetmezliği ile kaybedildi.

Tartışma: Hematopoetik kök hücre naklinde hedeflenen; hazırlık rejimi sonrası alıcı kemik iliğinde yaratılan aplazik durumun donör lenfohematopoetik hücrelerin kemik iliği nişine yerleşmesi ve alıcıda yeni kan hücrelerinin oluşturmasıdır. Greft fonksiyonunu değerlendirmede kimerizm takibi erken dönemde en iyi göstergelerden biridir. Greft yetmezliği ve rejeksiyonunda ya da zayıf greft fonksiyonunda hastalar tekrar nakile ihtiyaç duyabilirler. Zayıf greft fonksiyonunda hematolojik büyüme faktörleri tedavide yetersiz kaldığı durumda nakil seçeneği gündeme gelebilir. Primer greft yetmezliğinde immünsüpressif rejimi takiben ikinci nakil denenebilir. Geç greft yetmezliğinde ise donör lenfosit infüzyonu yapılabilir. Literatürde 2. HKHN yapılan pediatrik hastalarda sonuçların daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Akraba dışı vericiden yapılan 122 ikinci HKHN de nakil ilişkili mortalite oranı 30 günlük %39, 100 günlük ise %75 olarak bulundu. HLA uygun vericilerin olmaması durumunda haploidentik HKHN bir seçenek olarak karşımıza çıkar.

Sonuç: Sonuçlarımız literatür ile karşılaştırılabilir olup greft yetmezliği, rejeksiyonu ya da zayıf greft fonksiyonu olan hastalarda 2. HKHN`in akla gelmesi gereken bir kurtarma tedavisi olduğunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: İkinci hematopoetik kök hücre nakli, greft yetmezliği, zayıf greft fonksiyonu

Kaynaklar

1. Chewning JH, Castro-Malaspina H, Jakubowski A, et al. fludarabine-based conditioning secures engraftment of second hematopoietic stem cell allografts (HSCT) in the treatment of initial graft failure. BBMT. 2007;13:131-1327.
2. Prabahran, A., Koldej, R., Chee, L., Szer, J., & Ritchie, D. (2022). Non-relapse cytopenias following allogeneic stem cell transplantation, a case-based review. Bone Marrow Transplantation, 1-11.
3. Antmen AB, Karagün BŞ. Engraftment yetmezliği ve rejeksiyonda ne yapalım? Kansoy S, editör. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.115-9.
4. Schriber J, Agovi MA, Ho V, et al. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(8):1099-106.
5. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant. 2012;47(4): 508-15.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-07 Referans Numarası: 415

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ALLOGENEİK NAKİLDE ATG KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suar Çakı Kılıç[1], Funda Tekkeşin[1], Begüm Şirin Koç[1], Selime Aydoğdu[1], Dilek Ece[1]

[1]SBÜ Ümraniye Eah Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Anti-timositik globulin veya anti-T lenfositik globulin, hematopoietik kök hücre naklinin en önemli komplikasyonlarından biri olan graft versus host hastalığından (GVHH) korunmak için hazırlık rejmlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok merkezli randomize ve kontrollü çalışmalar, tavşan kaynaklı olarak hazırlanan bu antikorların akraba ve akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde ciddi akut GVHH ve kronik GVHH'den belirgin olarak koruma sağladığını göstermektedir. Ayrıca, myelofibrozis ve hemoglobinopati gibi graft yerleşmesinin güç olduğu hastalıklarda ATG kullanımının önemi gittikçe artmaktadır.

Amaç: Çocukluk çağında allogeneik KIT yapılan hazırlık rejiminde ATG alan hastalarda klinik gidişi ve GVHH gelişimini belirleyen faktörlerin araştırılması amaçlandı

Yöntem: 2019-2022 tarihleri arasında merkezimizde allogeneik nakil olan ve hazırlık rejimi / GVHH profilaksisinin bir parçası olarak ATG alan tüm hastaların dosyaları retrospektif şekilde incelendi. İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2020 Statistical Software (Utah, USA) programında yapıldı. Çalışma verilerin gösteriminde, tanımlayıcı istatistiksel metodlar olan ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher –Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Mart 2019- Ocak 2022 tarihleri arasında toplam 47 hastaya allojeneik nakil yapılmış olup bu hastaların 28'inde (%59) hazırlık rejiminde ATG kullanılmıştır. Hastaların 15'i kız (%53), 13'ü erkek (%47) yaşları 8-213 ay arasında median yaş 74 aydır. Bir hasta malignite tanısıyla 27 hasta malignite dışı nedenlerle (aplastik anemi, hemoglobinopati, immun yetmezlik, metabolik hastalık, konjenital nötropeni) nakil olmuştur. Nakile ilişkin genel bilgiler Tablo 1 de verilmiştir. ATG dozları ve hazırlık sürecindeki başlama zamanı yaşa ve tanıya göre belirlenmiştir. Tüm hastalarda tam uyumlu akraba donörden (kardeş, anne-baba) HKHN yapılmıştır. Hastaların 23'ünde (%82) kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmıştır. Hazırlık rejiminde 24 hastada (%85) myeloablatif, 4 hastada (%15) azaltılmış yoğunlukta tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalarda GVHH profilaksisinde siklosporin + metotreksat kullanılmıştır. Engraftman sürelerine (median) bakıldığında nötrofil engraftmanı 14. Günde, trombosit engraftmanı 23. Günde görülmüştür. Hastaların 7'sinde (%25) GVHH görülmüştür. Bu hastaların arasında 3'ünde (tüm hastaların %10) evre 3-4 GVHH gelişmiştir. GVHH sınıflamasına göre (-3) ve 0. Günlerdeki lenfosit sayıları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. GVHH olanlarda CD34 değerlerindeki yükseklik anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p\leq0,05$). Tanı, kök hücre kaynağı, donör tipi, hazırlık rejimi açısından anlamlı fark görülmemiştir. Kimerizm 26 hastanın 5'inde (%19,2) mikst kimerizm görülmüştür. Hastalarımızın takip süresi 6-40 ay arasındadır bu sürede iki hasta kaybedilmiştir.

Tartışma ve sonuç: ATG HKHN yapılan hastalarda in vivo T hücre deplesyonu yapması nedeniyle GVHHyi önlemek ve engraftmanı güçlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Tavşan ATG kullanımı yüksek dozlarda aGVHH, düşük dozlarda kGVHH azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda GVHH gelişimindeki en önemli faktör CD34 miktarı olarak bulunmuştur. Çocukluk çağı HKHN de ATG'nin hazırlık rejimindeki kullanımının GVHH etkisi ile ilgili hasta sayısının çok olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ATG, allojeneik, hematopoet,k, çocukluk

GVHH olgularında lenfosit, CD34 sayıları

	Median	Maksimum	Minimum	p değeri
Lenfosit (-3.gün)	150	10	420	0,08
Lenfosit (0.gün)	0	0	180	0,64
CD34	8,7	5	25	0,05

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Tanı	Malign	n: 1 (%3,6)
	Malign dışı	n:27 (%96,4)
Tanı alt tipleri	Hemoglobinopati	n:11 (%39,3)
	Aplastik anemi	n:7 (%25,0)
	İmmun yetmezlik	n:5 (%17,9)
	Metabolik hastalık	n:2 (%3,6)
	Konjenital nötropeni	n:2 (%3,6)
	Akut lenfoblastik lösemi (ALL)	n:1 (%3,6)
Donör	Kardeş	n:21 (%75)
	Anne	n:4 (%14,3)
	Baba	n:3 (%10,7)
Kök hücre kaynağı	Kemik iliği (KI)	n:23 (%82,1)
	KI+Periferik kök hücre (PKH)	n:2 (%7,1)
	PKH	n:2 (%7,1)
	Kordon kanı+KI	n:1 (%3,6)
Hazırlık rejimi	Myeloablatif	n:24 (%85,7)
	Azaltılmış yoğunluk	n:4 (%14,3)
Lenfopeni (çok ağır)	-3.gün	n:19 (%67,9)
	0. gün	n:27 (%96,4)
GVHH	yok	n:21 (%75,0)
	var	n:7 (%25,0)

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-08 Referans Numarası: 263

KEMİK İLİĞİ NAKLİ OLMUŞ HEMOGLOBİNOPATİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Gönül Oktay[1], Can Acıpayam[2], Gül İlhan[3]

[1]Hatay Eğitim Araştırma Hastanesi,hatay
[2]Ksü Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş
[3]Mkü Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı,hatay

Giriş: Orak hücreli anemi(OHA)ve Talasemiler,dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerdir.OHA;sistemik olarak tüm organları tutabilen hafif ağrı krizlerinden akut göğüs sendromu,sessiz infarkt,stroke gibi morbititesi ve mortalitesi yüksek komplikasyonları olur.(1)Talasemi major(TM) hastalarda anemi şiddetli olup vakaların çoğunda hayatın ilk iki yılında transfüzyon ihtiyacı başlar.Düzenli kan transfüzyonları ile aneminin düzeltilmesi, eritropoezin baskılanması ve artan gastrointestinal demir emiliminin önüne geçilmesi,tedavi hedefidir.HLA uyumlu kemik iliği transplantasyonu(KİT) OHA ve TM için diğer alternatif tedavi seçeneğidir. KİT'in başarılı olması durumunda tekrarlanan transfüzyon ve böylece demir şelasyonu ihtiyacı ortadan kaldırılabilir.KİT yapılırken hepatosplenomegalinin boyutu,karaciğer fibrozisinin ve demir birikiminin derecesi dikkate alınır.(2)Bu çalışmada talasemi ve OHA tanısı ile takipli hemoglobinopatilerin doku uyumlu kemik iliği nakil kriterleri ve nakil sonrası komplikasyonlarına ait bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.YÖNTEM: 2009-2017

yılları arasında 48 TM ve OHA tanısı ile medikal tedavi alan ve KİT'e giden hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.Hastaların yaş,cinsiyet,tanı,nakil tarihleri, nakil oldukları merkez,nakil öncesi karaciğer biyopsi sonucu,hemogram ve biyokimyasal değerleri,ferritin,aldığı tedavi,nakil sonrası hemogram ve biyokimyasal değerleri,ferritin ve komplikasyonlar incelendi.BULGULAR:Hastaların 30'u erkek,18'i kızdı.Hastaların ortalama nakil yaşları 10.8±5.8 yıl,güncel yaşı 16.1±6.7 yıl bulundu.Hastaların 40'ında talasemi,7'sinde OHA,1'inde ise OHA ve talasemi birlikte bulunmaktaydı.KİT yapılırken seçilen vericilerin 38'i kardeş,3'ü anne-baba,2'si ikinci derece akraba,5'i akraba dışıydı.KİT yapılmadan önce hastaların 8 tanesinde dalak yoktu sadece bir tanesinde otosplenektomi öyküsü vardı. Nakil öncesi yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarında %71'i normal,%21'i class II,%8'i class III olarak tesbit edildi.Hastalardan 2 tanesi nakil öncesi tedavi almazken,tedavi alanlardan 17 tanesinde en az ikili şelasyon tedavisi öyküsü mevcuttu.Ferritin değeri ortalaması 2008.1±1487.2 olarak bulundu.KİT yapılan 47 hastanın 4 tanesi ex oldu, bu hastaların sadece 1 tanesinde ferritin değeri ortalama üzerinde bulundu.Hastaların kan ferritin düzeyi yüksekliği ve KİT sonrası sürveyi arasındaki korelasyon %19 olarak bulundu ve anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşıldı. KİT sonrası başarı oranı %91,6 olarak bulundu.Hastalarda gelişen komplikasyon oranı %6,2,ex oranı %8,4 olarak bulundu.TARTIŞMA:Talasemi ve OHA, KİT ile tedavi edilebilen hastalıklardır.(3)Lucarelli ve ark.(4)1990 yılında yaptıkları kemik iliği transplantasyonunda,17 yaş altı 161 hastanın analizinde,hepat omegali,fibrozis,düzensiz şelasyon öyküsünün sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür.Bizim çalışmamızdaki hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte sağkalımı etkileyen parametreler arasında anlamlı bir fark yoktu.Hastalarda nakil sonrası karaciğere emboli atması, her iki kulakta işitme kaybı,kalıcı alopesi,akciğer atelektazisi,uterus atrofisi gibi komplikasyonlar görüldü. Hastaların başarılı transplantasyon öykülerinde en önemli faktörün HLA uyumlu donör bulunması olduğu yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir. Çalışmamızda vericilerin %89,6'sı akraba olup nakil sonrası hastaların sağkalım oranı %91,6 olarak bulundu.SONUÇ:OHA ve talasemi hastalığının oluşum mekanizmasının anlaşılması ile bu hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır.Hemoglobinopatilerin asıl tedavisi HLA uyumlu kemik iliği naklidir.KİT yapılması planlanan OHA ve talasemi hastaları, hastalık ve tedaviyle ilgili geri dönüşümsüz organ hasarı başlamadan önce en kısa zamanda yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği nakli, KİT, Kemik İliği Transplantasyonu, Hemoglobinopatiler, Talasemi, Orak Hücreli Anemi

Kaynaklar

1. Allogenic bone narrow transplantation in sickle-cell diseases. Belinda Pinto Simões1*, Fabiano Pieroni1, Thalita Costa1, George Navarro Barros1, Guilherme Darrigo Jr.1, Carlos Settani Grecco1, Juliana Elias Bernardes1, Daniela Moraes1, Ana Beatriz Lima Stracieri1,Renato Cunha1, Maria Carolina Rodrigues1, Rev. Assoc. Med. Bra. 2016; 62 (suppl. 1):16-22
2. Galanello and Origa Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:11 http://www.ojrd.com/content/5/1/11
3. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia, Guido Lucarelli, Antonella Isgro`, Pietro Sodani and Javid Gaziev, Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011825
4. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia, Lucarelli G1, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Politi P, Durazzi SM, Muretto P, Albertini F. N Engl J Med. 1990 Feb 15;322(7):417-21.
5. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Beta Thalassemia Major, M. Akif Yeşilipek, Archives Medical Review Journal 2014; 23(1):49-59

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-09 Referans Numarası: 525

GEBELİK KAYBI VE İN VİTRO FERTİLİZASYON (IVF) BAŞARISIZLIĞI NEDENİYLE TROMBOFİLİ ARAŞTIRMASI YAPILAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İbrahim Kuran[2], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Fatih Yaman[1], Hava Üsküdar Teke[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Gebelerde kalıtsal trombofili sadece gebelik ve puerperyumda artmış tromboembolik hastalık riskiyle değil,aynı zamanda artmış fetal kayıp, ölü doğum ve intrauterin gelişme geriliği gibi sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir[1,2]. Bazı kılavuzlar tekrarlayan gebelik kaybında anti fosfolipid antikor sendromu(AFAS)hariç tarama önermezken, bazı çalışmalar üç ve daha fazla kayıp için genetik mutasyon taraması önerir[3,4]. MTHFR gen mutasyonuyla gebelik kayıpları arasında ilişki bulunmazken, tekrarlayan II.ve III.trimester kayıplarda FVL mutasyonunun araştırılması gerektiği bildirilmiştir[5,6]**.** Genetik trombofilisi olan gebelerde bazı kılavuzlar antikoagülasyon önermezken bazıları postpartum 6 haftaya kadar antikoagülasyon önerir[7,8]. Çalışmamızın amacı hekimlerin gebelik kaybı,IVF başarısızlığı olanlarda trombofili araştırması yaparken hangi testleri istediğini,bu sonuçların tedavi kararlarına etkisini ortaya koymaktır.

Metod:Çalışmaya fakültemiz İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniklerinde gebelik kaybı ve IVF başarısızlığının nedeni araştırılan 18 yaş üstü 70 kadın hasta dahil edilmiştir.

Sonuçlar: Ortalama yaş 33'tür.Yetmiş hastanın 67'si(%96)gebelik kaybı,3'ü(%4)IVF başarısızlığı nedeniyle yönlendirilmişti.Onsekiz hastada(%27)bir,30'unda (%45)iki,14'ünde(%21)üç,5'inde(%7)üçten fazla kez düşük öyküsü mevcuttu.Gebelik kaybı olanların 53'ünde(%79) birinci,8'inde(%11)ikinci,3'ünde(%5)üçüncü trimesterde,3'ünde(%5)hem birinci hem ikinci trimesterde düşük öyküsü mevcuttu.Bir hastada(%2) ailede tromboz,3'ünde(%4)ailede gebelik kaybı öyküsü saptandı.Genetik mutasyon analizleri tablo 1'de;laboratuar parametreleri tablo 2-3'te görülmektedir.53 hastada(%76)altta yatan etyolojik neden saptanmamıştır. IVF başarısızlığı araştırılan 3 hasta ve III.trimesterde gebelik kaybı olan 3 hasta da bu gruba dahildi.Hastaların 15'i(%22)hekimleri tarafından yüksek riskli olarak kabul edilmiştir.Bu hastaların 9'unda(%60)FVL geni heterozigot,2'sinde(%13)homozigot mutant tespit edilmiştir.Başka genetik mutasyon saptanmasına rağmen hem protein C(PC)hem protein S(PS) düşüklüğü olan 1 hasta(%7),sadece PC düşüklüğü olan 1 hasta(%7)sadece PS düşüklüğü olan 2 hasta(%13)da yüksek riskli kabul edilmiştir.Bir hastada(%1) AFAS,1 hastada(%1)sjögren sendromu saptanmıştır.Etyolojide büyük oranda genetik mutasyonlar sorumlu tutulmuştur.FVL homozigot ve heterozigot mutasyonları ilk sırada yer almaktadır(sırasıyla %13.3-%60). Risk faktörü bulunmayan 40 hastaya(%57)antikoagülan profilaksi planlanmamıştır.Yüksek riskli kabul edilen 15 hastaya(%22),AFAS tespit edilen 1 hastaya(%1),sjögren sendromu tespit edilen 1 hastaya(%1),yüksek riskli tetkik saptanmamasına rağmen ailesinde gebelik kaybı olan 2 hastaya(%3),ailesinde tromboz olan 1 hastaya(%1)gebelik boyunca DMAH ile antikoagülan profilaksi, geçirilmiş mitral valv operasyonu nedeniyle 1 hastaya(%1)da ömür boyu warfarin ile antikoagülan tedavi planlanmıştır. Yüksek risk faktörü taşımamasına rağmen klinik değerlendirmelere göre 9 hastaya(%14)da gebelik döneminde DMAH ile profilaksi planlanmıştır. **Tartışma:**Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle genetik testlerin endikasyon dışında da istendiği,MTHFR ve PAI-1 mutasyonlarının paket program dahilinde bakıldığı,hastaların büyük çoğunluğunda mutasyon izlendiği ancak etyolojik faktör olarak kabul edilmediği saptanmıştır. Hekimlerin FVL gen mutasyonlarının tümüne gebelik süresince DMAH önerdikleri görülmüştür.Bu öneriyle hastaların başarılı gebelikler yaşayıp yaşamadıklarına dair veri yoktur.Bunun için uzun süreli takip içeren çalışmalar gereklidir.PAI-1,FXIII ve MTHFR gen mutasyonları yüksek riskli olarak kabul edilmemiş,tromboprofilaksi önerilmemiştir ancak bu hastalar takip eden Kadın Hastalıkları Doğum Uzmanı önerisiyle sonraki gebeliklerinde DMAH almış olabilir.DMAH alması planlanmış olan hastalara genetik trombofili taraması yapılmasının gerekli olmadığı kanaatindeyiz.SGK tarafından paket program olarak ödenmesi de genetik bazı testlerin gereksiz çalışılmasına neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gebelik kaybı, trombofili, etyoloji, genetik mutasyon, tedavi

Kaynaklar

1. Kafadar YT, Melekoğlu R, Evrüke C, Demir C, Özgünen FT. The evaluation of perinatal outcomes in pregnancies complicated with thrombophilias. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2014;11(2):88-93. doi:10.4274/tjod.60437
2. Kafkas S, Kadiköylü G. GEBELİK VE KALITSAL TROMBOFİLİ.:8.
3. Hamedi B,Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2020;302: 345-54.
4. Arachchillage DRJ,Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? Semin Thromb Hemost 2019;45: 50-60.
5. şahin F iffet, Ataç B, Yılmaz Z, Zeyneloğlu HB. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarında Trombofili Mutasyon Sıklıkları.:6.
6. Şahin A, Çiçek MN. Thrombophilia in complicated pregnancies. J Clin Exp Investig. 2013;4(4). doi:10.5799/ahinjs.01.2013.04.0332
7. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133,.
8. Croles FN,Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. Bmj 2017;359: j4452.

Tablo 1. Trombofili genetik mutasyon araştırma sonuçları

İncelenen mutasyonlar	*Wild tip*	*Heterozigot mutant*	*Homozigot mutant*
MTHFR 677C>T GENİ	9	44	17
FII 20210G>A GENİ	64	5	1
FVL 1691G>A GENİ	59	9	2
FVR 24070A>G GENİ	66	4	0
FXIII 34V>L GENİ	61	7	2
PAI-1 4G/5G GENİ	18	32	20

Tablo 2. Labaratuvar parametreleri-1

Parametre	*Hasta Sayısı*	*Düşük*	*Normal*	*Yüksek*
Protein C	65	9	53	3
Protein S	65	9	54	2
Antitrombin III	62	0	61	1
Kompleman C3	27	3	24	0
Kompleman C4	27	1	26	0
Homosistein	20	4	15	1

Tablo 3:Labaratuvar parametreleri-2

Parametre	*Hasta sayısı*	*Negatif*	*Pozitif*
Lupus Antikoagülanı	66	64	2
Anti Kardiyolipin Antikor	61	59	2
Anti Nükleer Antikor	56	32	24
AntidsDNA	27	25	2

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-10 Referans Numarası: 547

OTOLOG NAKİLLİ LENFOMA HASTALARINDA BESLENME PARAMETRELERİ ARASINDA BEDEN KİTLE İNDEKSİ NAKİL SONUÇLARINI ETKİLEYEN TEK FAKTÖRDÜR

Orhan Kemal Yücel[1], Ece Vural[1], Nurcan Alhan[1], Sertaç Vurgun[1], Ünal Ataş [1], Mustafa Serkan Alemdar[2], Mustafa Karaca[2], Utku Iltar[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

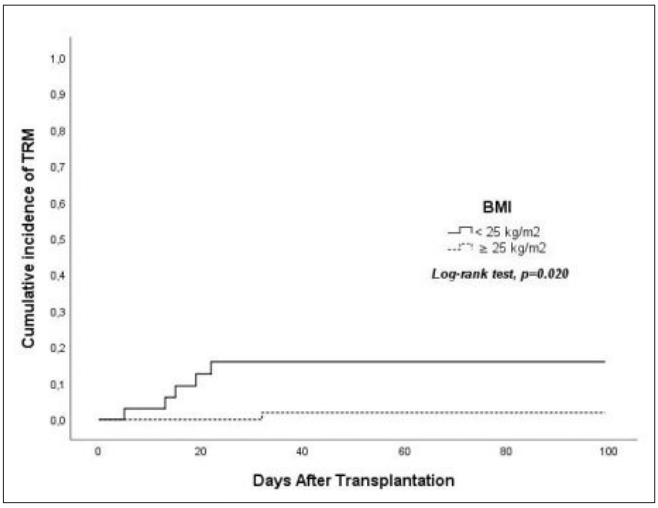
Giriş: Yüksek doz kemoterapi, ardından otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu (oto-HSCT) ile konsolidasyon, lenfoma hastalarında ilk basamakta veya relaps/refrakter (R/R) hastalıkta bir tedavi seçeneğidir. Nakil öncesi inflamatuar ve beslenme durumunun beden kitle indeksi (BKI), prognostik beslenme indeksi (PNI) ve CRP/albümin oranı (CAR) gibi göstergelerini kullanarak nakil sonrası sonuçlara etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: Ocak 2013 ile Mayıs 2022 arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde ilk kez oto-HSCT'si yapılan 87 ardışık lenfoma hastasını geriye dönük olarak analiz ettik.

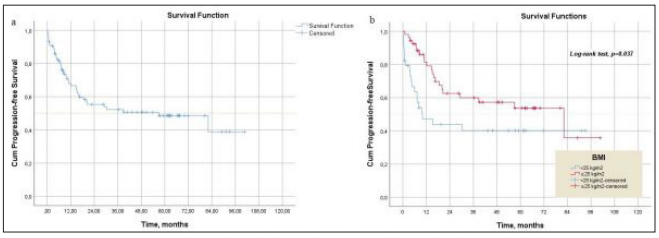
Sonuçlar: Hasta ve hastalık özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. 100 günlük TRM %6.9'dur. PNI ve CAR, TRM üzerinde hiçbir etkiye sahip değilken, BKI<25 olan hastalarda 100-günlük TRM, BKI≥25 olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı daha yüksekti (%14.7'ye karşı %1.9, p=.020) (Şekil 1). Medyan PFS 56.9 aydı. Tüm popülasyonda 5-yıllık PFS oranı %48.6 idi (Şekil 2a). PNI ve CAR, TRM'de olduğu gibi PFS üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi, ancak BKI<25 (HR, 3.43, p=.001) daha düşük sağ kalım ile ilişkiliydi. BKI<25 olan hastalarda 5-yıllık PFS oranı, BKI≥25 olan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü (%40.2'ye karşı %53.7, p=.037) (Şekil 2b). Tüm popülasyonda 5-yıllık OS %56.2 idi (Şekil 3a). BKI<25 (HR, 6.74, p<.001), diğer beslenme faktörleri arasında daha kötü OS ile ilişkili olan tek prognostik faktör olarak bulundu. BKI<25 olan hastalar, BKI≥25 olan hastalarla karşılaştırıldığında 5 yıllık OS'den önemli ölçüde daha düşüktü (%42.7'ye karşı %64.7, p=.002) (Şekil 3b).

Sonuç: Sadece düşük BKI'nin TRM, PFS ve OS üzerinde negatif etkisi olduğunu saptamış olsak da, ilerde yapılacak çalışmaların PNI ve CAR'nin rolünü, ayrıca hastaların inflamatuar ve beslenme durumunu belirleme gücüne sahip yeni belirteçlerin rolünü netleştireceğine inanıyoruz.

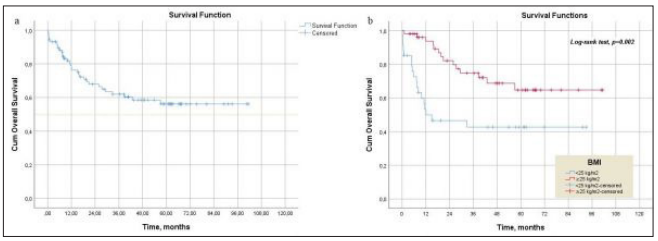
Anahtar kelimeler: Lenfoma, Oto-HSCT, BKI



Şekil 1. Beden kitle indeksi (BKI) <25 olan hastalarda 100-günlük transplanta bağlı mortalite (TRM) %14.7 ve BKI ≥25 olan hastalarda %1.9 idi.



Şekil 2. (A) Çalışma kohortunda medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 56.9 aydı. Tüm popülasyonda 1, 3 ve 5-yıllık PFS oranları sırasıyla %68, %52,3 ve %48,6 idi. (B) BKI<25 olan hastalarda 5 yıllık PFS oranı, BKI≥25 olan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü (%40.2'ye karşı %53.7).



Şekil 3. (A) Tüm hastalarda ortalama genel sağkalım (OS) 64,3±5 aydı. Tüm popülasyonda 1. yılda, 3. ve 5. yıllarda OS sırasıyla %77.7, %62 ve 56.2 idi. (B) BKI<25 olan hastalar, BKI≥25 olan hastalarla karşılaştırıldığında 5-yıllık OS önemli ölçüde azalmıştı (%42.7'ye karşı %64.7).

Tablo 1. Hastalık ve hasta özellikleri

Özellikler	*Total (n=87)*
Erkek/Kadın, n (%)	61(70.1)/26 (29.9)
Yaş, Ortalama±SD/Ortanca (min-max)	51,5±12.7/53 (21-73)
Yaş, ≤ 60/> 60, n (%)	60 (69) /27 (31)
Patoloji tip, HL/NHL, n (%)	18 (20.7) 69 (79.3)
Hastalık durumu transplantasyon sırasında, PR/CR1/CR2, n (%)	25 (28.7)/ 25 (28.7)/ 37 (42.6)
Hazırlık rejimi, BEAM/Non-BEAM,n (%)	52 (59.8)/ 35 (40.2)
Alınan tedavi sırası transplant öncesi, 1/2/≥3, n (%)	24 (27.6) /51 (58.6)/12 (13.8)
İnfüze edilen periferik kök hücre miktarı (10^6/kg), <5/≥ 5, n (%)	35 (40.2)/52 (59.8)
Beden kitle indeksi (BKI) transplantasyon sırasında (kg/m2), < 18.5/18.5-24.9/ 25-29.9/ ≥ 30, n (%)	4 (4.6)/30 (34.5)/39 (44.8)/14 (16.1)
Prognostik nutrisyonel indeks (PNI) Ortalama±SD/Ortanca (min-max)	44.7±4.1/44.7 (35.9-54.5)
C-reaktif protein/Albumin oran (CAR) Ortalama±SD/Ortanca (min-max)	0.26±0.52/0.108 (0.001-4.26)
Nötrofil engraftman zamanı, gün, Ortalama±SD/Ortanca (min- max)	10.1±1.1/10 (8-14)
Trombosit engraftman zamanı, gün, Ortalama±SD/Ortanca (min- max)	13.2±3.2/13 (7-24)
Febril nötropeni epizodu transplantasyon döneminde, n (%)	83 (95.4)

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-13 Referans Numarası: 276

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA ÜRÜN MONONÜKLEER VE ÇEKİRDEKLİ HÜCRE İÇERİĞİNİN İLERLEMESİZ SAĞKALIM ÜZERİNE ÖNGÖRÜCÜ ETKİSİ

Mine Karaca[1], Emine Merve Savaş[1,2], Başak Bostankolu Değirmenci[1,2], Çiğdem İlhan[2], Zehra Baltacı[2], Armağan Akyürek[2], Zübeyde Nur Öztürk[1,2], Zeynep Arzu Yeğin[1,2]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Otolog kök hücre nakli yapılan hastalarda başarılı bir engrafman için verilmesi gereken minimum $CD34^+$ hücre sayısı ortalama $2x10^6$/kg'dır (1). Ürün $CD34^+$ hücre sayısının erken ve uzun dönemde nakil başarısı üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ürün toplam çekirdekli hücre (TNC) ve mononükleer hücre (TMNC) sayısının allojeneik kök hücre nakli (KHN) yapılan hastalarda sağkalım üzerine etkisi gösterilmiş iken otolog kök hücre nakli (OKHN) alıcılarındaki etkilerine dair yeterli veri bulunmamaktadır (2-6). Bu çalışmada OKHN yapılan hastalarda ürün $CD34^+$, TNC ve TMNC sayısının sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2004-2020 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde OKHN yapılan 495 hastaya [ortanca yaş: 53(17-74) yıl; E/K: 290/205] ait veriler geriye dönük olarak incelenmiştir. Demografik ve nakil ilişkili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bulgular: Otolog kök hücre nakli sonrası ortanca 1436(10-6472) günlük izlem süresi sonunda 5-yıllık ve 10-yıllık toplam sağkalım olasılıkları sırasıyla %61.9 ve %39.4 olarak hesaplanmıştır. Tüm grupta 5-yıllık ilerlemesiz sağkalım olasılığı %50.4, 10-yıllık ilerlemesiz sağkalım olasılığı ise %34.5'tir. Çalışma grubu ortanca CD34 değerine göre iki alt gruba ayrıldığında; düşük CD34 grubunda nötrofil engrafmanının [12(9-27) gün vs 12(6-26) gün; p=0.006] ve platelet engrafmanının [13(8-56) gün vs 12(7-42) gün; p=0.018] daha geç olduğu gözlendi. Bununla birlikte iki grup arasında ilerlemesiz ve toplam sağkalım olasılıkları açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Hastalık tipine göre yapılan alt grup analizlerinde, multipl myelom, lenfoma ve akut lösemi hastalarında ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam sağkalım ve ilerlemesiz sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Çalışma grubu, TNC'nin relaps için öngörücü etkisi temel alınarak belirlenen eşik değere göre [$417.5x10^6$/kg; AUC: 0.583(0.533-0.634); p=0.001] iki alt gruba ayrıldı. İki grup arasında toplam sağkalım olasılığı açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, ilerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TNC grubunda anlamlı yüksekti (%42.9 vs %25.6; p=0.015) (Şekil 1). Benzer şekilde, TMNC'nin relaps için öngörücü etkisi temel alınarak belirlenen eşik değere göre [227.5x106/kg; AUC: 0.579(0.528-0.630); p=0.003] yapılan alt grup analizinde, iki grup arasında toplam sağkalım olasılığı açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, ilerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TMNC grubunda anlamlı yüksek izlendi (%44.5 vs %28; p=0.045) (Şekil2).

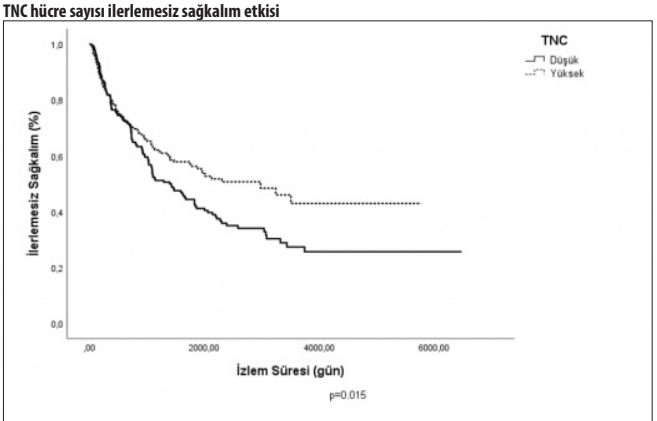
Sonuç: Otolog kök hücre nakli alıcılarında yapılan bu çalışmada, ürün $CD34^+$ hücre sayısının toplam sağkalım veya ilerlemesiz sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte yüksek TNC ve TMNC sayılarının ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otolog kök hücre nakli planlanan hastalarda ürün TNC ve TMNC içeriği infüze edilen ürün kalitesini ve nakil başarısını öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilir, ancak bu konuda geniş olgu serilerinde yapılacak ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Otolog kök hücre nakli; CD34; Toplam mononükleer hücre; Toplam çekirdekli hücre

Kaynaklar

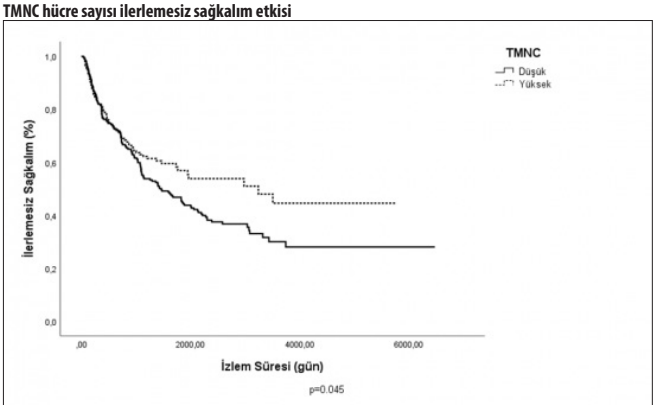
1. Demiroğlu H, Çiftçiler R, Büyükaşık Y et al. Prediction of Stem Cell Mobilization Failure in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. Turk J Haematol. 2021 Aug 25;38(3):204-210.
2. Kupeli S, Inan G, Ozkan A et al. Total nucleated cell dose in graft is a better prognostic factor for survival in pediatric patients transplanted with bone marrow compared to CD34+, CD3+, or total mononuclear cell count. J Clin Apher. 2022 Feb;37(1):19-24.
3. Elmariah H, Naqvi SMH, Kim J et al. Impact of infused CD34+ stem cell dosing for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant. 2021 Jul;56(7):1683-1690.
4. Paul S Martin, Shuli Li, Nikiforow S et al. Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than CD34+ cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation Haematologica 2016 Apr;101(4):499-505.
5. Mats Remberger, Johan Törlén, Ringdén O et al. Effect of Total Nucleated and CD34(+) Cell Dose on Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Blood Marrow Transplant 2015 May;21(5):889-93.
6. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010;45(2):219-34.

TNC hücre sayısı ilerlemesiz sağkalım etkisi



Şekil 1: İlerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TNC grubunda anlamlı yüksek saptandı (%42.9 vs %25.6; p=0.015)

TMNC hücre sayısı ilerlemesiz sağkalım etkisi



Şekil 2: İlerlemesiz sağkalım olasılığı yüksek TMNC grubunda anlamlı yüksek saptandı (%44.5 vs %28; p=0.045)

Tablo 1. Demografik ve Nakil İlişkili Veriler

	n=495
Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	53(17-74)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n(%)]	290 / 205
Tanı [n(%)]	
Plazma hücre hastalığı	263(53.1)
Non Hodgkin lenfoma	125(25.3)
Hodgkin lenfoma	74(14.9)
Akut myeloid lösemi	33(6.7)
Mobilizasyon rejimi [n(%)]	
GCSF	402(81.2)
GCSF-Plerikafor	93(18.8)
Mobilizasyon öncesi kemoterapi [n(%)]	355(71.7)
Nakil öncesi uygulanan tedavi sırası [ortanca(aralık)]	2(0-6)
Nakil öncesi radyoterapi öyküsü [n(%)]	124(25.1)
Nakil öncesi ECOG skoru [n(%)]	
0-1	447(90.3)
≥ 2	48(9.7)
Nakil öncesi HCT-CI skoru [n(%)]	
Düşük (0-1)	268(54.1)
Orta (1-2)	191(38.6)
Yüksek (≥3)	36(7.3)
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)]	
Tam yanıt	216(43.6)
Kısmi yanıt	200(40.4)
Dirençli/İlerleyici hastalık	79(16)
Hazırlama Rejimi [n(%)]	
Melphalan	172(34.8)
BEAM	158(31.9)
TEAM	21(4.2)
Thiotepa-Cy-Bu	24(4.8)
CyBu	29(5.9)
Bortezomib-Melphalan	90(18.2)
Diğer	1(0.2)
Ürün CD34⁺ hücre sayısı [x10⁶/kg] [ortanca(aralık)]	4.51(1.13-14.13)
Ürün TNC sayısı [x10⁸/kg] [ortanca(aralık)]	469(12-4930)
Ürün TMNC sayısı [x10⁸/kg] [ortanca(aralık)]	153(1.3-2484)
Nötrofil engraftman günü [ortanca(aralık)]	12(6-27)
Trombosit engraftman günü [ortanca(aralık)]	13(7-56)

GCSF:Granülosit koloni uyarıcı faktör ; ECOG: Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu; HCT-CI:Hematopoetik kök hücre transplantasyonu özel komorbidite indeksi ; BEAM:Karmustin-Etoposid-Sitarabin-Melfalan; TEAM: Thiotepa-Etoposid-Sitarabin-Melfalan; CY-BU:Siklofosfamid-Busulfan;TNC:Toplam çekirdekli hücre ; TMNC: Toplam mononükleer hücre

gelişmediği gibi medikal öykülerinde de hemolitik transfüzyon reaksiyonu öyküsü yoktur. İncelenen hastaların hiç birinde (n=5) indirekt coombs poziitliği saptanmamış, bir hastanın indirekt coombs sonucuna erişilememiştir. İki hastada Rhesus-E çift populasyonu sırasıyla 31 ve 52 günlük takiplerin ardından kaybolmuştur. Kalan 3 hastanın ise çift populasyon analizindeki baskın olmayan populasyondaki titre kaybı devam etmektedir. Bir hastanın çift populasyonunun takibi için yeterli süre elde edilemediğinden takip verisi sunulamamıştır. Hastaların alt grup analizlerine ait titre takipleri tablo 1'de sunulmuştur.

Sonuç ve Tartışma: Subgrup uyumlu eritrosit süspansiyonu hayatı tehdit edici sonuçları olabilen alloimmunizasyon gelişiminin engellenmesinde kullanılan son derece gerekli ileri bir tekniktir. Bu teknik kullanılırken transfüzyon programı öncesinde alt kan grupları tam olarak bilinmeyen hastalarla karşılaşıldığında yapılan subgrup analizlerinde karşılaşılan çift populasyonlar hastanın alt kan grubu tayininde güçlüklere yol açabilmekte ve transfüzyon kararını vermekte güçlüklere yol açabilmektedir. Böylesi durumlarda hastanın var ise önceki merkezde kayıtlı alt grup analiz bilgisini temin etmek en kolay ve kestirme yoldur. Eğer bu bilgi mevcut değil ise hastanın kan grubu tayini kesinleşinceye kadar hastaya antijen negatif kan vermek bir seçenektir. Hastanın subgrup analizi takibi bu süreçte her transfüzyon öncesi yapılmalı ve yoğunlaşan titreye sahip sonuç hastanın asıl kan grubu olarak kabul edilmelidir. Aydınlatılamayan sonuçlarda ileri genetik incelemeler ile kan grubu tayini için bir seçenek olabilir.

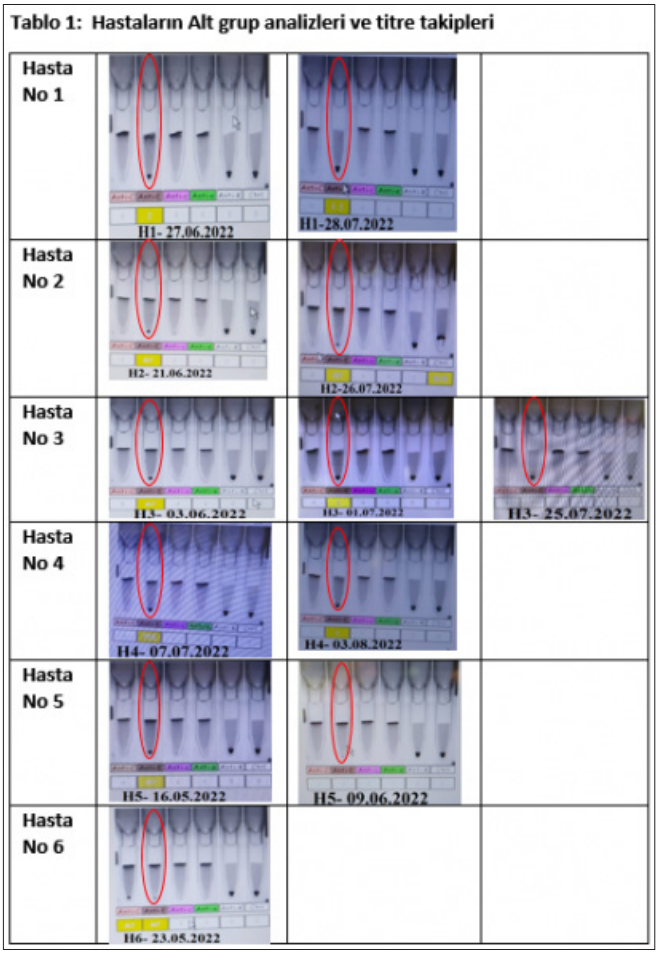
Anahtar kelimeler: Erythrocyte Transfusion, Transfusion Medicine, Rhesus Blood-Group System

Kaynaklar

Franchini, Massimo, et al. "Red blood cell alloimmunisation in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review." Blood Transfusion 17.1 (2019): 4.

Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, et al.; and the CDC Thalassemia Investigators. Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Center of Disease Control and Prevention. Transfusion 2014; 54: 972-81

Tablo 1: Hastaların Alt grup analizleri ve titre takipleri



■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-15 Referans Numarası: 563

RHESUS E ANTİJENİ ANALİZİNDE ÇİFT POPULASYON TESPİT EDİLEN VAKALARIN ANALİZİ- TEK MERKEZ VAKA SERİSİ

Cemaleddin Öztürk[1], Metehan Ayaz[1], Hulusi Güven[1]

[1]Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi

Giriş: Alt grup uyumlu eritrosit transfüzyonu son 10 yılda tüm dünyada giderek kullanımı artan bir transfüzyon türüdür. Esas amacı periodik transfüzyon gerektiren hastalarda alloimmunizasyon gelişimini engellemektir. Alloimmunizasyonun %80'inden Rhesus ve Kell antijenlerine karşı gelişen antikorlar sorumlu olduğundan Rheus ve Kell antijenlerine karşı alt grup uyuşumu klinik pratikte daha fazla yer bulmuştur. Gelişmiş merkezlerde genişletilmiş alt grup analizi uyumu da aranabilmektedir.

Amaç: Bu araştırmanın amacı, daha önce başka merkezlerde kronik periyodik transfüzyon programına alınmış ve subgoup (Rh ve Kell) uyumu aranmaksızın transfüzyon tedavisi verilmiş hastalarda, Rhesus E antijeni analizinde karşılaşılan çift populasyonların klinik ve laboratuar takibine ilişkin deneyimimizi paylaşmaktır.

Metod: Mart 2022 ve Haziran 2022 tarihleri arasında klniğimize periodik transfüzyon tedavisinin devamı için başvuran 6 hastanın sonuçları geriye-dönük olarak ele alınmıştır ve incelenmiştir.

Bulgular: Merkezimize başvuran toplam 22 hastaya subgrup analizi yapılmıştır. Bu hastalardan Rhesus-E antijenine karşı çift populasyon gelişmiş olan toplam 6 erişkin hastanın sonucu elde edilmiştir. Hastaların 5 tanesi transfüzyon bağımlı talasemi ve 1 tanesi ise MDS-RA tanısına sahiptir. Hastaların 2'si erkek 4'ü kadındır. Hastaların ortanca yaşı 24'dür (min-maks 19-64). Hastaların hiçbirinde hemolitik transfüzyon reaksiyonu

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-16 Referans Numarası: 114

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARINDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Nilgün Eroğlu[1], Muhsin Elmas[2], Başak Göğüs[2], Yeter Düzenli Kar[1], İbrahim Eker[1]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Bilim Dalı

Giriş: Lizozomal depo hastalıkları (LDH), lizozomal fonksiyonlarda görev alan proteinlerin mutasyonları sonucu oluşan nadir görülen ve genetik geçişli bir hastalık grubudur. Protein kusuru; glikoproteinler, glikozaminoglikanlar, lipidler ve glikojen dahil olmak üzere bozulmamış makromoleküllerin lizozomal birikimine yol açar. Depolanan substrata bağlı olarak multisistemik ve ilerleyici bozukluklar görülür. Bu bozuklukların bazılarında hematolojik bulgular da bildirilmiştir (1,2). Bu yazıda, lizozomal depo hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda majör hematolojik değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniğinde 2020-2022 yılları arasında LDH tanısı ile izlenen hastaların hematolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Genetik olarak tanıları doğrulanmış 16 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %81.3'ü erkek olup, ortanca yaş 8,9 yıl (3-17) idi. Hastalar; kaba yüz görünümü, nöromotor gerilik, organomegali, makroglossi, skolyoz, ataksi gibi şikayetler ile başvurdu. Beş hastaya enzim düzeyi ile, diğerlerine genetik mutasyon ile tanı konuldu. Hastaların tanı dağılımı ve mutasyonları Tablo 1'de yer almaktadır. Hastaların eritrositer seri parametreleri değerlendirildiği zaman; kırmızı küre sayısı (Rbc): (ortalama ± Standart Sapma) 4.6 ± 0.6 /uL, Hemoglobin (Hb): 12 ± 1.7 gr/dl, Hematokrit (Htc): 36.6 ± 4.7 %, Ortalama hücresel hacim (MCV): 79.2 ± 7.2 fL, ortalama hemoglobin miktarı (MCH): 26.1 ± 2.3 pg, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW): 14.8 ± 1.8 % saptandı. Lökositer seri elemanları değerlendirildiği zaman; Beyaz Küre (Wbc): (ort ± SS) 9652 ± 4582 /uL, Lenfosit sayısı: 4600 ± 2386 /uL, Nötrofil sayısı: 4109 ± 3109 /uL, monosit sayısı: 678 ± 613 /uL, bazofil sayısı: 55 ± 43 /uL, eozinofil sayısı: 121 ± 142 /uL saptandı. Trombositer seri değerlendirildiği zaman trombosit sayısı: (ort ± SS) 334250 ± 181462 /uL saptandı. Anemi hastaların %50'sinde, nötropeni %18'de, monositoz %31'de, trombositopeni %12'de, trombositoz %12'de saptandı. Trombositoz; Glikojen Depo Hastalığı (GDH) tip 1a ve Mukopolisakkoridoz (MPS) tip IIIA hastasında saptandı. Bu 2 hastanın Hb değerlerinin belirgin düşük olduğu görüldü (9.6 gr/dl, 8.9 gr/dl).

Tartışma: Lizozomal depo hastalıklarında; eritrositer seride anemi, lökositer seride eozinofil, nötrofil, monosit ve lenfositlerde morfolojik değişiklikler, trombositer seride ise trombositopeni tanımlanmıştır. Hastalarımızda en sık hematolojik bulgu olarak anemi saptandı. 2 hastada mikrositer anemi mevcut iken diğer hastalarda kronik hastalık anemisi tespit edildi. Literatürde; genel olarak trombositopeni tanımlanmış olmasına rağmen 2 hastada trombositoz saptanması, anemiye sekonder reaktif olarak düşünüldü. Literatürde; LDH'da bazofillerde anomali tanımlanmamışken, GM1 gangliosidoz hastalarının periferik yaymalarında, eozinofillerde genişlemiş ve seyrek granüller, MPS tip VI hastalarında eozinofillerinde pembe-mavi granüller, nötrofillerde anormal lobulasyon, MPS tip I, IV, VI hastalarında Alder-Reilly anomalisi, monositlerde yoğun mavi/mor-siyah granüller tanımlanmıştır (1). GM1 Gangliosidoz ve MPS tip III'de lenfositlerde vakuolizasyon da tanımlanmıştır. Hastalarımızda, bazofil ve eozinofiller normal sayıda saptandı ve periferik yaymada anomali saptanmadı. Bunun yanında LDH'da GDH için kemik iliği (Kİ) morfolojik değerlendirmesinde Gaucher hücrelerinin varlığı, Niemann Pick tip B ve C'de köpüklü makrofajlar Kİ'de, bronkoalveolar lavajda ve karaciğer biyopsisinde gözlenmiştir. Hastalarımızda, tanılar enzim düzeyleri ve genetik mutasyon ile konulduğundan kemik iliği, BOS ve bronkoalveolar lavaj örneklemesi yapılmadı.

Sonuç: Hematolojik değişiklikler spesifik bir hastalık veya LDH için patognomonik olmasa da, genel klinik laboratuvarlarda kolayca tanımlanabildiklerinden, depo hastalıklarının teşhisine katkıda bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Lizozomal depo hastalıkları, Hematolojik bulgu

Kaynaklar

1. Leal AF, Nieto WG, Candelo E, et al. Hematological findings in lysosomal storage disorders: a perspective from the medical laboratory. EJIFCC. 2022 Apr 11;33(1):28-42.
2. Gültekin N, Küçükateş E, Kocabaş GÜ, et al. Lizozomal Depo Hastalıkları, Mukopolisakkaridozlar ve Kardiyak Yapısal Tutulumlara Genel Bir Bakış. Türkiye Klinikleri; 2018. p.66-82.

Tablo 1. Hastaların tanı ve genetik mutasyon dağılımı

Tanı	*Mutasyon*
Mukopolisakkaridoz tip 2	Azalmış iduronate sulfataz aktivitesi
Mukopolisakkaridoz tip 1	IDUA c.494-1G>A Class 1
Glikojen depo hastalığı tip 1a (Von Gierke)	G6PC c.247C>T Class 1
Mukopolisakkaridoz tip 3B	NAGLU c.1694G>A Class 1
Niemann-Pick Hastalığı	SMPD1 c.1092-3C>A Class 1
Peroksizom biyogenez bozukluğu 4B	PEX6 c.1637G>A Class 3
Mukopolisakkaridoz tip 3C	Azalmış Asetil CoA: alfa glukozaminid-N-asetiltransferaz
Mukopolisakkaridoz tip3A	Sülfanomidaz eksikliği
Krabbe Hastalığı	GALC c.908C>T Class 1
Mukopolisakkaridoz tip 4A	Azalmış Glukoz-6-sulfataz aktivitesi
Mukopolisakkaridoz Tip 3C	HGSNAT c.1250+1G>A Class 1
Mukopolisakkaridoz Tip 3C	HGSNAT c.1250+1G>A Class 1
Mukopolisakkaridoz tip 4A	Azalmış Glukoz-6-sulfataz aktivitesi
Peroksizom biyogenez bozukluğu 6B	PEX10 c.194-6T>C Class 3
Sandhoff hastalığı	HEXB c.1447G>A Class 2
Niemann-Pick Hastalığı	NPC1 c.1421C>T Class 1

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-17 Referans Numarası: 178

DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mine Karadeniz[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Hakan Göker[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Donör lenfosit infüzyonu (DLİ) nüks kronik myeloid lösemili hastalarda uygulanmaya başlanmış ve daha sonra diğer hematolojik malignitelerde kullanıma girmiştir [1]. Graft versus lösemi (GvL) etkisi ile ikinci kök hücre nakli işleminden daha az toksisiteye sebep olması, aynı oranda yanıt ve yaşam süresi sağlayabilmesi, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası nüks hastalık ve kimerizm kaybında etkin, tercih edilen bir prosedür haline gelmesini sağlamıştır [2, 3]. Biz bu tek merkezli çalışmada DLİ deneyimimizi paylaştık.

Materyal-metod: 2009-2021 yılları arasında DLİ yapılan 35 hastanın verileri retrospektif incelendi.

Sonuç: Otuz beş hastaya nüks hastalık veya non-relaps kimerizm kaybı (NRKK) nedeniyle toplam 44 DLİ uygulandı. Çalışmaya ait veriler ve sonuçlar tablo 1. de özetlenmiştir. Nakilden hastalık nüksüne veya NRKK'ya kadar geçen ortanca süre 7,4 aydı. Tablo.2 de DLİ bulguları verilmiştir. GvHH ortalama DLİ'dan 32,6 gün sonra, %25,7 oranında görüldü. Nakil sonrası 1 yıllık mortalite %25,7, 3 yıllık mortalite %48,5 idi. İlk doz DLİ sonrası 1. yıl mortalite %51'idi. İnfüze edilen $CD3^+$ hücrelerin sayısı, hastalık durumu ile genel sağ kalım veya GvHH gelişimi riski arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık yoktu.

Tartışma: DLİ kısıtlayıcı etkenlerinden GvHH %60, pansitopeni %20 oranlarında görülebilmektedir [1, 4]. Bizim çalışmamızda GvHH %25 oranında izlendi DLİ'nin GvL etkisi donör T hücrelerinin ve muhtemel doğal öldürücü hücrelerinin immünolojik antitümör aktivite göstermesine bağlıdır [5-8]. T hücre aşırı yanıtının engellenmesinin GvHH kontrolünde etkin olabileceğini, immun kontrol noktalarının bu amaçla kullanılabileceğini planlayan çalışmalar bulunmaktadır [1]. Kemoterapi (KT) ile birlikte DLİ uygulamasının, tek DLİ uygulamasından daha etkin olduğunu gösteren ancak artan toksisite nedeniyle tedavi ilişkili mortalitenin artışını ve geç nüks, moleküler nüks ve DLİ öncesi hastalık durumunun DLİ etkinliğinde önemini vurgulayan çalışmalar mevcuttur [4, 9]. Bizim çalışmamızda nükslerde DLİ öncesi KT ile tam remisyon veya rezidü durum sağlanabiliyorsa DLİ sonuçlarının daha iyi olduğunu gördük. 225 hastalık bir seride kg başına infüze edilen $CD3^+$ hücre sayısı artışının GvHH riskini arttırdığı, ayrıca hücre sayısının $10x10^7$ üzerine çıkmasının relaps riskini düşürmediği gibi genel sağ kalımı da iyileştirmediği belirtilmiştir [8]. Diğer çalışmalarda infüze edilen $CD3^+$ hücre sayısının GvHH gelişim riski ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir [3, 4]. Bu çalışmada infüze edilen $CD3^+$ hücre sayısının sağ kalım veya GvHH gelişimi üzerine etkisi yoktu. Yeni kemoterapi ajanlarının (PD-1 ve immunomodülatör ajanlar) DLİ ile kullanım çalışmalarıyla

toksisitenin ve tedavi ilişkili mortalitenin düşürülmesi, DLİ etkisinin arttırılması hedeflenmektedir. [9].

Anahtar kelimeler: Donör lenfosit infüzyonu, gratf versus host hastalığı, mortalite

Kaynaklar

1. Orti, G., et al., Donor lymphocyte infusions in AML and MDS: Enhancing the graft-versus-leukemia effect. Exp Hematol, 2017. 48:1-11.
2. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. JAMA Oncol, 2018. 4: 1245-1253.
3. Wang, Y., et al., Modification of donor lymphocyte infusion: how to improve the outcome? Sci China Life Sci, 2019. 62:1253-1256.
4. Castagna, L., et al., Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. Transfus Apher Sci, 2016. 54:345-55.
5. Horowitz, M.M., et al., Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood, 1990. 75:555-62.
6. Weiden, P.L., et al., Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. N Engl J Med, 1981. 304:1529-33.
7. Weiden, P.L., et al., Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. N Engl J Med, 1979. 300:1068-73.
8. Bar, M., et al., Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. Biol Blood Marrow Transplant, 2013. 19:949-57.
9. Nikiforow, S. and E.P. Alyea, Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2014:570-5.

Tablo 1. Çalışma verileri ve sonuçları

Değişken	*n; %*
Yaş	
16-60	31; 88,5
>60	4; 11,4
Cinsiyet	
Kadın	13; 37,1
Erkek	22; 62,8
Primer hastalık tanısı	
AML	19; 54,2
ALL	8; 22,8
MDS	7; 20
blastik faz KML	1; 2,8
Nakil öncesi remisyon durumu	
Tam remisyon	21; 60
Parsiyel yanıt	1; 2,8
Aktif hastalık	13; 37,1
Nakil türü	
Allojenik	32; 91,4
Haploidentik	3; 8,5
Donör lenfosit infüzyonu (DLİ)	
1.doz	35; 79,5
2.doz	6; 13,6
3.doz	3; 6,8
DLİ nedenleri	
Relaps	19; 54,2
Kimerizm kaybı	16; 45,7
DLİ ile kemoterapi uygulamaları	
Tek DLİ	25; 56,8
Kemoterapi ile DLİ	19; 43,1
1.doz öncesi	17; 48,5
2.doz öncesi	1; 16,6
3.doz öncesi	1; 33,3
Graft versus host hastalığı (GvHH)	
Toplam	9; 25,7
Ağır	2; 5,7
Tedavi ilişkili mortalite	2; 5,7
GvHH nedeniyle mortalite	1; 50
İnfeksiyon nedeniyle mortaliye	1; 50

Tablo 2. DLİ işlemine ait önemli veriler

İnfüze edilen ortalama CD3+ hücre sayısı (kg başına)	
1.DLİ	8,2x107
2.DLİ	3,1.x107
3.DLİ	4,6x107
Nakil ve DLİ dozları arası ortalama süre (ay)	
Nakil 1.DLİ	17,9
1.-2. DLİ	8,1
2.-3. DLİ	1,7

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-20 Referans Numarası: 167

PRİMER OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nejat Emre Öksüz[1], Sinem Başak Öksüz[1], Serdar Sezer[3], Meltem Kurt Yüksel[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği

Amaç: Otoimmun hemolitik anemiler (OİHA)'ler nadir görülen ağır seyredebilen bir anemi türüdür. Primer OİHA hastalarının belirlenmesi, serolojik türlere göre sınıflandırılması, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları ve yanıt süreleri, relaps oranları ve primer OİHA hastalarındaki tromboz oranları ve trombozu öngörme ile ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı (BD)'na ait primer OİHA'lerin 10 yıllık verisinin elde edilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasıdır. Ocak 2010-Aralık 2020 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında primer OİHA tanısı ile takip edilen 103 hastanın incelemesi yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların 89'unun (%86,4) sıcak tip OİHA, 11'inin soğuk aglütinin hastalığı (SAH) (%10,7), 3'ünün atipik OİHA (%2,9) serolojik alt tipinde olduğu saptanmıştır. Hastaların ortanca takip süresi 11 ay (ÇAA:2,1-31,5) olduğu görülmüştür. Hastaların hemoglobin değeri sıcak tip OİHA hastalarında 8,1 mg/dl (ÇAA: 6,5-9,6), SAH hastalarında 8,6 mg/dl (ÇAA: 7,5-10,4), atipik OİHA hastalarında 9,2 mg/dl olarak saptanmıştır. Hastaların serolojik tiplerine göre hemoglobin değeri 10 g/dl altında olanların yüzdesi, sıcak tip OİHA hastalarının %83,1, SAH'da ise %54,5 olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,04). Steroid tedavisi alan sıcak tip OİHA hastalarında TY %37, PY %28,4 iken SAH hastalarında TY %37,5 PY %37,5 olduğu görülmüştür. Rituksimab tedavisinin yanıt oranları; sıcak tip OİHA hastalarında TY %43,5, PY %30,4 iken SAH'larında TY %50, PY %16,7 olduğu izlenmiştir. Splenektomi tedavisinin sıcak tip OİHA hastalarında yanıt oranları TY %50, PY %16,7 olarak görülmüştür. Mikofenolat mofetil tedavisi alan hastalarda TY %52,4, PY %4,8 olarak izlenmiştir. Relaps oranları değerlendirildiğinde steroid tedavisine PY olan hastaların %57,7, TY olan hastaların %33,3'ünde relaps olduğu bulunmuştur. Sıcak tip OİHA hastalarında steroid ile yanıt sağlandıktan sonra relapsa kadar geçen ortanca süre 55 gün (ÇAA:30-134), SAH hastalarında bu süre 120 gün (ÇAA:52,5-543) olarak izlenmiştir. Steroid tedavi sonrası tam yanıt olan takibinde nüks olmayan hasta sayısı 24 (%26) olarak bulunmuştur. Rituksimab ile PY olan hastaların %50'si, TY olan hastaların %30,8'inde relaps görülmüştür. Sıcak tip OİHA hastalarında rituksimab ile yanıt sağlandıktan sonra relapsa kadar geçen ortanca süre 134,5 gün (ÇAA:22-282,5) olarak izlenmiştir. Tromboembolik (TE) olay yaşayan hastaların sayısı 12 (%11) olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark izlenmemiştir (p=0,65). Çok değişkenli analiz ile, TE olay gelişimini etkileyebilecek faktörlere bakıldığında komorbid hastalık olarak aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olması (HO=4,53, %95 GA:1,21-16,99, p=0,025) ve hastane yatışı olan hastalarda (HO=6,25, %95 GA:1,21-16,99, p=0,024) TE gelişmesi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

Sonuç: Hastalarımız arasında, sıcak tip OİHA hastaları SAH'a göre daha yüksek oranda seyretmektedir. Hafif klinik başlangıçlı hasta oranı SAH'da daha yüksektir. Klinik pratikte tüm hastaların başlangıçta tedavi verildiği görülmüştür. Neredeyse tüm hastalar steroid tedavisi almış olsada, tam yanıt olan takibinde nüks olmayan hasta sayısı 24 (%26) olarak izlenmiştir. OİHA hastaların çoğu ikinci sıra tedavilere ihtiyaç duymaktadır.

İkinci sıra tedavilerde en çok öne çıkan tedavi rituksimabtır. OİHA tanısı alan hastalar, TE olay açısından artmış risk faktörüdür. Özellikle hospitalizasyon ve ASKH'ın OİHA hastalarında TE olay gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Riskli durumlarda OİHA hastalarında profilaksi açısından değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Otoimmün Hemolitik Anemi, Soğuk Aglütinin Hastalığı, Tromboz

Kaynaklar

1. Barcellini, W., et al., Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood, 2014. 124(19): p. 2930-6.
2. Jager, U., et al., Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev, 2020. 41: p. 100648.
3. Wilma Barcellini, J.G.B.F., Autoimmune hemolytic anemia in adults: primary risk factors and diagnostic procedures. Expert Review of Hematology, 2020. 1747: p. 4086.
4. Hansen, D.L., et al., Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. Clin Epidemiol, 2020. 12: p. 497-508.
5. Petz, L.D., Review: evaluation of patients with immune hemolysis. Immunohematology, 2004. 20(3): p. 167-76.
6. Berentsen, S., et al., Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. Ther Adv Hematol, 2019. 10: p. 2040620719873321.
7. Barcellini, W. and B. Fattizzo, How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood, 2021. 137(10): p. 1283-1294.
8. Hansen, D.L., et al., Seasonal variation in the incidence of cold agglutinin disease in Norway, Denmark, and Italy. Am J Hematol, 2021.
9. Berentsen, S., et al., Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood, 2020. 136(4): p. 480-488.

Hastaların serolojik tiplerine göre farklı tedavilere yanıt oranları

	Sıcak tip OİHA n=89	SAH n=11	Atipik OİHA n=3	p değeri*
Steroid n=92	TY%37 PY%28,4 (n=81)	TY%37,5 PY%37,5 (n=8)	TY%100 PY%0 (n=3)	0,82[c]
Rituksimab n=29	TY%43,5 PY%30,4 (n=23)	TY%50 PY%16,7 (n=6)	TY%0 PY%0 (n=0)	0,79[c]
Splenektomi n=7	TY%50 PY%16,7 (n=6)	TY%0 PY%100 (n=1)	TY%0 PY%0 (n=0)	0,46[c]
Mikofenolat Mofetil n=22	TY%52,4 PY%4,8 (n=21)	TY%0 PY%0 (n=1)	TY%0 PY%0 (n=0)	0,53[c]
Siklosporin n=16	TY%30,8 PY%7,7 (n=13)	TY%50 PY%0 (n=2)	TY%100 PY%0 (n=1)	0,83[c]
Azatiyopürin n=6	TY%40 PY%0 (n=5)	TY%0 PY%0 (n=1)	TY%0 PY%0 (n=0)	>0,99[a]
Danazol n=15	TY%28,6 PY%0 (n=14)	TY%100 PY%0 (n=1)	TY%0 PY%0 (n=0)	0,33[c]
Siklofosfamid n=9	TY%42 PY%0 (n=7)	TY%100 PY%0 (n=2)	TY%0 PY%0 (n=0)	>0,99[b]
Fludarabin n=2	TY%0 PY%0 (n=0)	TY%50 PY%0 (n=2)	TY%0 PY%0 (n=0)	
Bortezomib n=1	TY%0 PY%0 (n=0)	TY%0 PY%0 (n=1)	TY%0 PY%0 (n=0)	

*Sıcak Tip OİHA ile SAH grubu kıyaslanmıştır
[a]Fisher's Exact Test, [b]Mann-Whitney U, [c]Chi-Square
Kısatmalar: OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi SAH: Soğuk Aglütinin Hastalığı TY: tam yanıt PY: parsiyel yanıt
n: Yanıt Değerlendirilen Hasta Sayısı

Hastaların serolojik tiplerine göre aldıkları tedavilerin karşılaştırması

Tedaviler	Sıcak Tip OİHA n=89	SAH n=11	Atipik OİHA n=3	p değeri*
Steroid n=101	89 (%100)	9 (%81,8)	3 (%100)	0,10[a]
Rituksimab n=31	25 (%28,1)	6 (%54,5)	0 (%0)	0,091[a]
Splenektomi n=11	10 (%11,2)	1 (%9,1)	0 (%0)	>0,99[a]
Mikofenolat Mofetil n=23	21 (%23,6)	2 (%18,2)	0 (%0)	>0,99[a]
Siklosporin n=18	15 (%16,9)	2 (%18,2)	1 (%33,3)	>0,99[a]
Azatiyopirin n=6	5 (%5,6)	1 (%9,1)	0 (%0)	0,51[a]
Danazol n=15	14 (%15,7)	1 (%9,1)	0 (%0)	>0,99[a]
Siklofosfamid n=9	7 (%7,9)	2 (%18,2)	0 (%0)	0,26[a]
Fludarabin n=2	0 (%0)	2 (%18,2)	0 (%0)	**0,011**[a]
Bortezomib n=1	0 (%0)	1 (%9,1)	0 (%0)	**0,011**[a]

Kategorik veriler sayı (yüzde) ile ifade edilmiştir.
*Sıcak Tip OİHA ile SAH grubu kıyaslanmıştır
[a]Fisher's Exact Test, [b]Mann-Whitney U, [c]Chi-Square

Tromboembolik olay gelişen OİHA hastaların çok değişkenli analizi

	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	HR (%95 Güven Aralığı)	p değeri	HR (%95 Güven Aralığı)	p değeri
Tanı yaşı (≥50 →<50)	8,18 (1,06-63,44)	0,044	3,31 (0,36-30,01)	0,29
Hastane yatışı (var→yok)	5,77 (1,26-26,41)	0,024	**6,25 (1,27-30,73)**	**0,024**
ASKH (var→yok)	8,96 (2,72-29,50)	<0,001	**4,53 (1,21-16,99)**	**0,025**
Lenfosit (<1500→≥1500)	2,28 (0,73-7,16)	0,16	1,14 (0,30-4,38)	0,85
Splenomegali (var→yok)	3,56 (1,04-12,22)	0,043	1,56 (0,38-6,45)	0,54
Steroid ile CR (yok→var)	5,03 (1,06-23,91)	0,042	4,51 (0,55-37,15)	0,16
ES (var→yok)	3,88 (1,05-14,37)	0,042	3,45 (0,79-15,12)	0,10

Tromboembolik olay gelişimi için bağımsız risk faktörleri Cox regresyon analizi ile değerlendirildi

Akpek, G., D. McAneny, and L. Weintraub. 1999. 'Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease', *Am J Hematol*, 61: 98-102.
Ames, P. R. J., and S. Jeffrey. 2021. 'Bortezomib and rituximab in multiply relapsed primary warm autoimmune hemolytic anemia', *Ann Hematol*, 100: 2415-16.
Audia, S., N. Grienay, M. Mounier, M. Michel, and B. Bonnotte. 2020. 'Evans' Syndrome: From Diagnosis to Treatment', *J Clin Med*, 9.
Baek, S. W., M. W. Lee, H. W. Ryu, K. S. Lee, I. C. Song, H. J. Lee, H. J. Yun, S. Kim, and D. Y. Jo. 2011. 'Clinical features and outcomes of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective analysis of 32 cases', *Korean J Hematol*, 46: 111-7.
Barbara, D. W., W. J. Mauermann, J. R. Neal, M. D. Abel, H. V. Schaff, and J. L. Winters. 2013. 'Cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 146: 668-80.
Barcellini, W. 2015. 'New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia', *Transfus Med Hemother*, 42: 287-93.
Barcellini, W., and B. Fattizzo. 2021. 'How I treat warm autoimmune hemolytic anemia', *Blood*, 137: 1283-94.
Barcellini, W., B. Fattizzo, A. Zaninoni, T. Radice, I. Nichele, E. Di Bona, M. Lunghi, C. Tassinari, F. Alfinito, A. Ferrari, A. P. Leporace, P. Niscola, M. Carpenedo, C. Boschetti, N. Revelli, M. A. Villa, D. Consonni, L. Scaramucci, P. De Fabritiis, G. Tagariello, G. Gaidano, F. Rodeghiero, A. Cortelezzi, and A. Zanella. 2014. 'Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients', *Blood*, 124: 2930-6.
Barcellini, W., F. Zaja, A. Zaninoni, F. G. Imperiali, M. L. Battista, E. Di Bona, B. Fattizzo, D. Consonni, A. Cortelezzi, R. Fanin, and A. Zanella. 2012. 'Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies', *Blood*, 119: 3691-7.
Barcellini, W., F. Zaja, A. Zaninoni, F. G. Imperiali, E. Di Bona, B. Fattizzo, D. Consonni, A. Cortelezzi, and A. Zanella. 2013. 'Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia', *Eur J Haematol*, 91: 546-51.
Bendix, B. J., C. D. Tauscher, S. C. Bryant, J. R. Stubbs, and E. K. Jacob. 2014. 'Defining a reference range for cold agglutinin titers', *Transfusion*, 54: 1294-7.
Berentsen, S. 2018. 'How I manage patients with cold agglutinin disease', *Br J Haematol*, 181: 320-30.
———. 2020. 'New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia', *Front Immunol*, 11: 590.
Berentsen, S., and W. Barcellini. 2021. 'Autoimmune Hemolytic Anemias', *N Engl J Med*, 385: 1407-19.
Berentsen, S., W. Barcellini, S. D'Sa, U. Randen, T. H. A. Tvedt, B. Fattizzo, E. Haukas, M. Kell, R. Brudevold, A. E. A. Dahm, J. Dalgaard, H. Froen, R. F. Hallstensen, P. H. Jaeger, H. Hjorth-Hansen, A. Malecka, M. Oksman, J. Rolke, M. Sekhar, J. H. Sorbo, E. Tjonnfjord, G. Tsykunova, and G. E. Tjonnfjord. 2020. 'Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients', *Blood*, 136: 480-88.
Berentsen, S., W. Barcellini, S. D'Sa, U. Randen, T. H. A. Tvedt, B. Fattizzo, E. Haukås, M. Kell, R. Brudevold, A. E. A. Dahm, J. Dalgaard, H. Frøen, R. F. Hallstensen, P. H. Jæger, H. Hjorth-Hansen, A. Małecka, M. Oksman, J. Rolke, M. Sekhar, J. H. Sørbø, E. Tjønnfjord, G. Tsykunova, and G. E. Tjønnfjord. 2020. 'Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients', *Blood*, 136: 480-88.
Berentsen, S., A. Hill, Q. A. Hill, T. H. A. Tvedt, and M. Michel. 2019. 'Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias', *Ther Adv Hematol*, 10: 2040620719873321.
Berentsen, S., U. Randen, M. Oksman, H. Birgens, T. H. A. Tvedt, J. Dalgaard, E. Galteland, E. Haukås, R. Brudevold, J. H. Sørbø, I. A. Næss, A. Malecka, and G. E. Tjønnfjord. 2017. 'Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial', *Blood*, 130: 537-41.
Berentsen, S., U. Randen, and G. E. Tjonnfjord. 2015. 'Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia', *Hematol Oncol Clin North Am*, 29: 455-71.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-21 Referans Numarası: 213

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA YÜKSEK VE DÜŞÜK VİTAMİN B12 SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Funda Yıldız[1], Tiraje Tülin Celkan[2]

[1]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
[2]İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji

Giriş: Toplulumuzda giderek sosyoekonomik düzeyin düşmesi sonunda hayvansal gıda tüketiminin azaldığı bilinmektedir. Bunun sonucunda en sık anemi nedeni olan demir eksikliğinin yanında vitamin B12 eksikliği de giderek artmaktadır.

Materyal ve Method: Çalışmaya Haziran 2021-Mart 2022 tarihleri arasında kliniğimize anemi semptomlarıyla başvuran ve Vitamin B12 düzeyi tetkik edilmiş olan 0-18 yaş grubundaki 3889 çocuk dahil edildi. Olgular yaşlarına göre 0-5 yaş, 6-12 yaş ve 13-18 yaş olarak, vitamin B12 düzeyine göre <200 pg/ml, 201-600 pg/ml, 601-1000 pg/ml ve 1001-3000 pg/ml olarak gruplandırıldı. Vitamin B12 düzeyi >1000 pg/ml olan tüm olguların periferik kan yayması değerlendirildi. Gruplar arasında yaş ve vitamin B12 değerleri açısından karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 3889 olgunun yaş ortalaması 6,8±4,9 idi. 0-5 yaş grubunda 1906 olgu, 6-12 yaş grubunda 1315 ve 13-18 yaş grubunda ise 668 olgu vardı (Tablo 1). Çalışmaya dahil edilen olguların Vitamin B12 düzeyi ortalaması 486,4 ±232,373 pg/ml saptandı. 0-5 yaş grubundaki olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 505,14 ± 242,52 pg/ml; 6-12 yaş grubunda 503,02 ± 228,19 pg/ml ve 13-18 yaş grubunda 400,24 ± 187,61 pg/ml idi. Yaş grupları kendi içerisinde Vitamin B12 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde 13-18 yaş grubunda Vitamin B12 eksikliği görülme oranı hem 0-5 yaş hem 6-12 yaş grubuna göre anlamlı fazla bulundu (p<0.001). Vitamin B12 eksikliği (<200 pg/ml) en fazla 13-18 yaş grubundaki (%5,2) olgularda, Vitamin B12 yüksekliği (>1000 pg/ml) ise en fazla 0-5 yaş grubunda (%4,4) saptanmıştır. Vitamin B12 düzeyi >1000 pg/ml olan 84 olgunun tümünün periferik kan yaymasında Arnett sayımında >%5 hipersegmente polimorfonükleer lökosit (PNL) saptandı.

Tartışma: Çalışmamızda Vitamin B12 yüksekliğinin en fazla görüldüğü yaş grubu 0-5 yaş olarak saptanmıştır. Bu durumun bu yaş grubunda besin ve vitamin takviyelerinin sık kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Yaş grupları kendi içerisinde Vitamin B12 düzeyi açısından değerlendirildiğinde ise B12 düşüklüğünün en fazla görüldüğü grup 13-18 yaştır. Bu durum da adolesan dönemde kötü beslenme alışkanlıklarının fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizi şaşırtan sonuç tümü anemi semptomlarıyla başvuran olgularda Vitamin B12 düzeyi >1000 pg/ml olan olguların periferik kan yaymalarında %5 üzerinde hipersegmente PNL'ler saptanmış olup bu durumun ne klinik ne de laboratuvar bulgularıyla uyumlu olmamasıdır. Bu bulgular bize hücre içine giremeyen B12 vitamininin hatalı olarak kanda yüksek bulunduğunu düşündürdü ve bu çalışmamız sonrasında bu olguları reseptör düzeyinde incelemenin uygun olacağı kanısına varıp bir sonraki çalışmamızda transkobalamin reseptörü, soluble CD320 (sCD320) çalışmayı planladık.

Anahtar kelimeler: çocuk, vitamin B12, CD320

Tablo 1. Olguların yaş ve Vitamin B12 değerlerine göre dağılımı

			Vitamin B12				
			200 altı	200-600	601-1000	1001-3000	Toplam
Yaş grubu	0-5 yaş	Olgu Sayısı	88	1299	435	84	1906
		% yaş grubu içinde	4,6%	68,2%	22,8%	4,4%	100,0%
		% VitaminB12 grubu içinde	58,3%	46,0%	55,9%	60,4%	49,0%
	6-12 yaş	Olgu Sayısı	28	960	280	47	1315
		% yaş grubu içinde	2,1%	73,0%	21,3%	3,6%	100,0%
		% VitaminB12 grubu içinde	18,5%	34,0%	36,0%	33,8%	33,8%
	13-18 yaş	Olgu Sayısı	35	562	63	8	668
		% yaş grubu içinde	5,2%	84,1%	9,4%	1,2%	100,0%
		% VitaminB12 grubu içinde	23,2%	19,9%	8,1%	5,8%	17,2%
Toplam		Olgu Sayısı	151	2821	778	139	3889
		% yaş grubu içinde	3,9%	72,5%	20,0%	3,6%	100,0%
		% VitaminB12 grubu içinde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-22 Referans Numarası: 596

ORAK HÜCRELİ HASTALARIMIZINDA GELİŞEN ALLOİMMÜNİZASYON SIKLIĞI VE KRİTİK OLGULARIN YÖNETİMLERİ

Duygu Nurdan Avcı[1], Nurhilal Büyükkurt[1], Süheyl Asma[1], Cem Kis[1], Can Boğa[1], Hakan Özdoğu[1]

[1]Başkent Üniversitesi Adana Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Orak hücre hastalığında (OHH) ilişkili koplikasyonların önlenilmesi ve yönetimi için transfüzyon tedavisinden yararlanılır. OHH transfüzyon, akut ve kronik komplikasyonlar için bir kaç etkin tedaviden biridir. Acil transfüzyon endikasyonları; akut iskemik inme, akut göğüs sendromu, splenik veya hepatik sekestrasyon, geçici aplastik kriz, multisistem organ yetmezlikleri, İntrahepatik kolestaz, gebelerde obstetrik komplikasyonlardır. Uzun süreli düzenli transfüzyonlar, primer ve sekonder inme korumasında uygulanır. OHH transfüzyon politikasının önemli bir parçasını, transfüzyon ilişkili alloimmünizasyondan korumak oluşturur. Hastaların transfüzyon öncesi ABO, Rh (D, C, c, E, e) ve K kan gruplarının belirlenmesi ve bu antijenler için uyumlu kan kullanılması alloimmünizasyonun azaltılmasında ilk adımdır. Bu hastalar için alloimmünizasyon gelişmesi komplikasyon yönetimi açısından güçlükler oluşturmaktadır. Merkezimizde alloimmünizasyon sonrası gecikmiş tip hemolitik krizle başvuran hastaların tedavi yönetimini paylaşmak istedik.

Materyal ve Metod: 2013-2022 tarihleri arasında BASCARE programı kapsamında takibimizde olan ve alloimmünizasyon gelişen OHH tanılı hastaların verileri PRANA Sağlık Kayıt sisteminden retrospektif olarak kayıt edildi. Bu hastalar içinde gecikmiş tip hemolitik reaksiyon gelişenler ayrıca kayıt edildi.

Sonuçlar: Hastaların yaş ortalaması 18-55 (ort:30), 48'i (%41,2) kadın cins idi. 232 OHH'nın kayıtları incelendi. Transfüzyon tedavisi alan toplam 232 hastanın 71 (%31.0)'sinde alloımmünisazyon tespit edildi. Alloimmünisazyon gelişen hastalar içinde Ciddi gecikmiş tip hemolitik reaksiyon gelişen hastaların oranı ise %9,8 (7 hasta) idi.

Olgu:OHH tanısıyla takipli alloimmünisazyon sonrası gecikmiş tip hemolitik kriz gelişen 7 hastamızın 5'i kadın,2'si erkekti. 4 hastada da ağrılı kriz mevcuttu. Ortalama hemoglobin değerleri 3 g/dl idi. Kadın hastalardan biri 20 haftalık gebeydi. Tüm hastaların dispnesi ve hipoksisi mevcuttu ve tedavileri yoğun bakımda sürdürüldü. İndirek bilüribin artışı mevcuttu. Total bilürbin değeri ortalaması 8,4 mg/dl, LDH 850 u/l idi. Hiçbir hastaya cross uygun eritrosit süspansiyonu hazırlanamadı. Antikor tanımla testleri pozitif olup, çoklu antikor tesbit edildi. Gecikmiş tip hemolitik kriz için 400mg/kg ıv ımmunglobilin g (ivig) 5 gün süre ile uygulandı. İvig tedavisi sonrasında hemoliz kontrol alınan alınan hastaların tedavisinin idamesi ve uzun süreli kontrol sağlanması için rituksımab 375mg/m2 haftada bir 4 doz uygulanıldı. Ateş kontrolü,agrı palyasyonu için Algoloji ve Enfeksiyon hastalıklarının önerileri uygulanıldı. Folik asit her gün uygulanıldı. Tüm hastaların yönetiminde multidispliner yaklaşım uygulandı. Rituksimab 4. doz sonrasında hemoglobin değerledi kontrol altına alındı. Gebe hasta perinatolji uzmanı ile birlikte kontrolleri sağlanarak 27. haftada sağlıklı şekilde doğum eylemini gerçekleştirdi.

Tartışma: Orak hücre hastalığı, alloimmünizasyon ve gecikmiş hemolitik kriz yönetimi oldukça zordur. Alloimmünizasyon önlenmesi için subgrup uyumlu eritrosit süspansiyonun hazırlanması, uygun endikasyonda replasman yapılması gerekmektedir. Her bir klinik kendi içinde yüksek mortalite ve kalıcı hasar riski içermektedir. Bu hastaların takibinde multidisipliner yaklaşım ve deneyimli merkezler rol almalıdır. Litaratürde, ortalama alloimmünizasyon sıklığı merkezimiz ile benzer bulunmuştur. Ne yazık ki, tedavi yönetimi konusunda standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu konuya yönelik gerekli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: orak hücre hastalığı, alloimmünisazyon,gecikmiş tip hemolitik kriz tedavisi

Kaynaklar

1.Desai PC, Deal AM, Pfaff ER, Qaqish B, Hebden LM, Park YA et al. Alloimmunization is associated with older age of transfused red blood cells in sickle cell disease. Am J Hematol. 2015;90:691-5.

2. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood. 2012;120:528-37.

3. Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. Blood. 2013;122:1062-71.
4. Telen MJ, Afenyi-Annan A, Garrett ME, Combs MR, Orringer EP, Ashley-Koch AE. Alloimmunization in sickle cell disease: changing antibody specificities and association with chronic pain and decreased survival. Transfusion. 2015;55:1378-87.
5. Asma S, Kozanoglu I, Tarım E, Sarıturk C, Gereklioglu C, Akdeniz A et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. Transfusion. 2015;55:36-44.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-23 Referans Numarası: 611

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA DARATUMUMABIN ETKİNLİĞİ: GÜNCEL CERRAHPAŞA DENEYİMİ

Deniz Özmen[1], Süleyman Sami Güzel[2], Berivan Tuğba Hasanbaşoğlu[3], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Damla Ortaboz[1], Umut Yılmaz[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Tuğrul Elverdi[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Şeniz Öngören[1], Muhlis Cem Ar[1], Ayşe Salihoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-c, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-c, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-c, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Giriş: Multipl myelom (MM) tedavi başarısı, son yirmi yılda proteazom inhibitörlerinin (PI), (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), ve immunmodulatuar ilaçların (İMİDler) (lenalidomid, pomalidomid) kullanımı ile dramatik olarak değişmiş, sağ kalım oranları önemli derecede artmıştır. MM, hala şifa şansının olmadığı bir hastalıktır. Daratumumab (dara), multipl myelom hücrelerini hem doğrudan ve hem de immun sistem yoluyla dolaylı olarak hedef alan bir anti-CD38 monoklonal antikordur. Dara, MM hastalarında, özellikle relaps refrakter olgularda, tedavi eğilimlerini değiştirmiş bir ajandır. İlk dönemlerde monoterapi olarak kullanılmakta iken PI ve IMIDler ile beraber kullanıldığında hem ilk basamak hem relaps/refrakter olgularda etkinliğinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmanın amacı, yakın zamanda kliniğimizde dara ile tedavi edilmiş MM hastalarında ilacın etkinliğinin araştırılmasıdır.

Çalışma: MM tanılı ve dara içeren bir rejimi birinci ya da sonraki basamaklarda aktif olarak almakta olan bütün hastalar çalışmaya dahil edildi. Amiloidoz hastaları çalışma dışında tutuldu. Hastalar tedavi rejimine göre gruplara ayrıldı: 1. Bortezomib ve steroid ile beraber (DaraVD), 2. lenalidomid ve steroid ile beraber (DaraRD), 3. bortezomid, talidomid ve steroid ile beraber (DaraVTD), 4. bortezomib, melfalan ve steroid ile beraber (DaraVMP), 5.bortezomib lenalidomid ve steroid ile beraber (DaraVRD). Kortikosteroid tericihi bütün hastalarda deksametazondu. Toplam 25 hasta dara içeren rejimlerden biriyle tedavi edilmekteydi. Yirmi hasta DaraVD, bir hasta DaraVMP, bir hasta DaraVRD, bir hasta DaraVTD, bir hasta DaraRD almaktaydı. Hastaların %664'ü erkek idi (14 hasta). Tanıda ortalama yaş 60 (46-80), dara başlangıcında ortalama yaş 65 (50-85) idi. Tanıda ISS evrelmesinde 8 hasta evre III, 5 hasta evre II, 12 hasta evre I idi. Önceden alınan ortalama seri tedavi sayısı 2 idi (1-4). Önceden PI alma oranı %%92, IMID alma oranı %68 idi. Otolog kök hücre transplantasyonu yapılmış hastaların oranı %64'tü. Daratumumab ile toplam takip süresi ortalama 7 ay (1-14) olarak hesaplandı. İki hastada progresyon nedeniyle ölüm görüldü. Dört hastada, takip süresi içerisinde progresyon izlendi. Sekiz hasta stabil cevap, yedi hasta kısmi cevap, altı hasta çok iyi kısmi cevap ile tedaviye devam etmekteydi. Çok iyi kısmi cevap elde edilen hastaların hepsi DaraVD almakta iken, kısmi cevap elde edilen yedi hastanın beş tanesi DaraVD almakta idi, diğer iki hasta DaraVRD ve DaraRD alan hastalardı. DaraVd alan hastaların hepsinde önceden PI maruziyeti mevcuttu, %75'i önceden IMID kullanmıştı. DaraVd ile çok iyi kısmi yanıt elde edilen hastaların çoğunda önceden IMID maruziyeti mevcuttu. Hastaların %29'unda çok iyi kısmi cevap, %23'ünde kısmi cevap, %33'ünde stabil cevap elde edildi.

Sonuç: Daratumumab, çoğu durumda nüks etmiş ve dirençli MM hastalarında kullanımı mümkün olan bir monoklonal anti-CD38 antikorudur. Monoterapiden ziyade diğer ajanlarla beraber kullanımında etkinliğinin arttığı bilinmektedir. Kliniğimizde, MM hastalarında dara çoğunlukla DaraVD rejimi içerisinde uygulanagelmiş ve bu hasta grubunda daratumumabın etkin bir ajan olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, daratumumab, etkinlik

Kaynaklar

1. van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance. FrontImmunol. 2018;9:2134.
2. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387:1551–60.
3. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: three-year follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20:509–18.
4. Harvanová Ľ, Štulajterová V, Guman T, Ladická M, Hlebašková M, Chudej J, et al. Real-world effectiveness and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma in Slovakia. Neoplasma. 2021;68:626–30.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-24 Referans Numarası: 349

MARJİNAL ZON LENFOMALI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatih Yaman[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Marjinal zon lenfoma (MZL), Non-Hodgkin lenfomanın (NHL) yavaş seyirli bir alt tipidir. Tüm NHL'nin %7'sini oluşturmaktadır (1). Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ekstranodal MZL'sı (MALT lenfoma), nodal MZL, splenik MZL olmak üzere üç alt tipi vardır (2). MZL alt tiplerinin teşhisi ve sınıflandırılması, sıklıkla karışık klinik senaryolar nedeniyle pratikte zor olabilir. Hastaların %50-70'ini ekstranodal MZL, %20'sini splenik MZL, 10'unu nodal MZL oluşturmaktadır (3-5). Çoğu vakada optimal tedavi, klinik sunumun çeşitliliği ve klinik çalışmalarda MZL'yi foliküler lenfoma ile gruplandırma eğilimi nedeniyle iyi tanımlanmamıştır. Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında MZL tanısı almış hastaların klinik ve laboratuar özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2005-2022 yılları arasında MZL tanısı almış 39 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri hasta dosyaları ve hastane bilgi kayıt sisteminden temin edildi. Tedavisi devam eden ve henüz yanıt değerlendirmesi yapılmamış olan hastalar çalışmadan dışlandı. Hastanın ilk tanı tarihinden son başvuru tarihi ya da ölüm tarihine kadar olan süre genel sağkalım (OS), tedaviye başlangıç tarihinden relapsın ortaya çıkma tarihine, progresyon görülmeyen hastalarda son kontrol tarihine, progresyon görülmeden ölen hastalarda ölüm tarihine kadar olan süre pogresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlendi. Sağkalım verileri Kaplan-Meier Yöntemi ile hesaplandı. İstatiksel değerlendirmede $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 55.8 (31-81) olarak hesaplandı. Erkek cinsiyet %55.8 olarak bulundu. Hastaların %69.4'ü ekstranodal MZL, %19.4 'ü nodal MZL, %11.1'i splenik MZL tanılıydı. MALT-IPI skoru hastaların %27.8'inde 0, %33.3'ünde 1, %33.3'ünde 2, %5.6'sında 3'tü. Hastaların toplam takip süresi ortalama 64.5 aydı. Takip süreleri 6-240 ay arasındaydı. Hastaların %88.8'i hayattaydı. Ortanca OS 54 aydı. Hastaların %61'i relaps olmuştu. Ortanca PFS 45 aydı. Hastaların %44.5'u CHOP/RCHOP, %36.1'i haftalık rituksimab, %8.3'ü rituksimab- bendamustin almıştı. Radyoterapi verilen ve/veya splenektomi yapılan hasta yoktu. Yanıtlar değerlendirildiğinde %61.1 hastada tam yanıt, %25 hastada stabil hastalık, %13.9 hastada kısmi yanıt görüldü. Progresyon gösteren hasta yoktu. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tartışma: MZL lenfomalar içinde nispeten nadir bir gruptur. Farklı alt tipleri olması ve klinik prezentasyonların çeşitliliği nedeniyle prognostik belirteçlerin değerlendirilmesi ve optimal tedavinin belirlenmesi pratikte zorluklara yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, hastalık evresi, LDH yüksekliği, beta-2 mikroglobulin yüksekliği, albümin, tedavi yanıtı, MALT-IPI skoru, karaciğer tutulumu, kemik iliği infiltrasyonu, non-hematopoetik alan tutulumu OS ile ilişkili bulunmadı ($p>0.05$). MALT-IPI skoru ve beta-2 mikroglobulin yüksekliği PFS ile ilişkili bulundu ($p=0.029$ ve $p=0.41$). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise bu parametreler PFS ile ilişkili saptanmadı ($p>0.05$). Diğer parametrelerde anlamlı fark

görülmedi (p>0.05). Çok değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı ilişki bulunmaması hasta sayımızın az olması, farklı MZL alt tipinde hasta grupları olması, bazı hastaların takip sürelerinin kısa olmasına bağlı düşünüldü. Bu konuyla ilgili daha fazla sayıda hastayla daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. MZL alt tiplerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. MALT-IPI skoru hastalık prognozunu öngörmede kullanılabilir. Bu skora beta-2 mikroglobulin gibi farklı parametrelerin eklenmesi faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: marjinal zon lenfoma, kemoterapi, progresyonsuz sağkalım

Kaynaklar

1-Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin 2016;66:443-59

2-Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001

3-Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. IARC, 2017.

4-Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood. 2016;127:2082-2092.

5-Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. Ann Lymphoma. 2021;5:1-19

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	*Değer*
Yaş (ortalama, aralık)	55.8 (31-81)
Cinsiyet (E/K)	20(%55.6)/16(%44.4)
Evre	
1	10 (%27.8)
2	7 (%19.4)
3	3 (%8.3)
4	16 (%44.4)
Histolojik alt tip	
Ekstranodal MZL	25 (%69.4)
Nodal MZL	7 (%19.4)
Splenik MZL	4 (%11.1)
MALT-IPI skoru	
0	10 (%27.8)
1	12 (%33.3)
2	12 (%33.3)
3	2 (%5.6)
Tutulum yeri	
Periferik lenfadenopati	20 (%55)
Mediastinal lenfadenopati	15 (%41)
İntraabdominal lenfadenopati	11 (%30)
Dalak	9 (%25)
Kemik iliği	9 (%25)
Karaciğer	6 (%16)
Akciğer	6 (%16)
Mide	4 (%11)
Diğer	7 (%19)
Hemoglobin (g/dL)	12,1 (5,8-16,7)
Trombosit (x109/L)	215 (66-364)
Lökosit (x109/L)	7.94 (0.5-49.3)
Nötrofil (x109/L)	4.35 (1.43-10.3)
Lenfosit (x109/L	2.76 (0.6-39.8)
LDH (U/L)	277 (150-832)
Beta-2 mikroglobulin (mg/L)	3.4 (0.2-7.9)
Albümin (g/dL)	4.2 (2.2-5.1)

TP-25 Referans Numarası: 559

MULTİPL MİYELOM DIŞI PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARINDA KÖK HÜCRE DESTEĞİ İLE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ DENEYİMİ

Tarık Onur Tiryaki[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Simge Erdem[1], Metban Mastanzade[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Beyza Oluk[1], Elif Sakcı[1], Nigar Taghiyeva[1], Nur Seda İbili Çetinkaya[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Meliha Nalçacı[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Plazma hücre hastalıkları lenfoplazmositik hücrelerin monoklonal proliferasyonuna bağlı değişken klinik seyirli ve karışık bir grup hastalıktır. Klinikte en sık multipl miyelom (MM) ile ilgili çalışmalar sürdürülmekle birlikte AL amiloidoz, POEMS sendromu, lenfoplazmositik lenfomalar, hafif zincir depo hastalıkları, renal önemi olan monoklonal gamopatilerin (MGRS) tanı ve tedavisi dikkati çekmektedir. Güncel durumda genel yaklaşım plazma hücrelerine yönelik yeni ilaçlar, ardından MM'da olduğu gibi yüksek doz kemoterapidir (YDKT). İdame tedavi kavramı yerleşmemiştir.

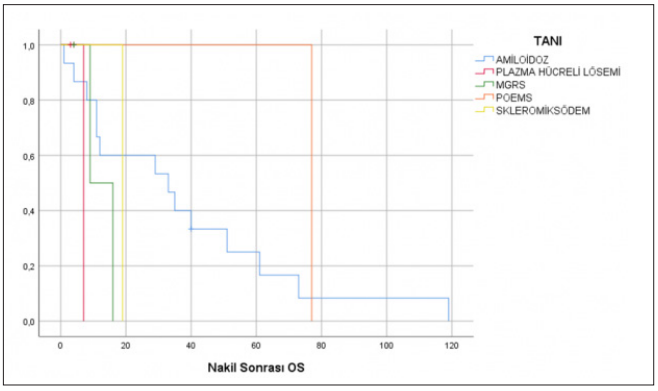
Burada tanı ve tedavisi kliniğimizde gerçekleştirilmiş MM dışı plazma hücre hastalıklarında otolog kök hücre desteği ile YDKT deneyimini kapsayan çalışma verileri sunulmuştur.

Hastalar ve Yöntem: MM dışı plazma hücre hastalığı tanısıyla otolog kök hücre desteği ve YDKT uygulanan hasta verileri geriye dönük, elektronik dosya taraması ile derlenmiştir.

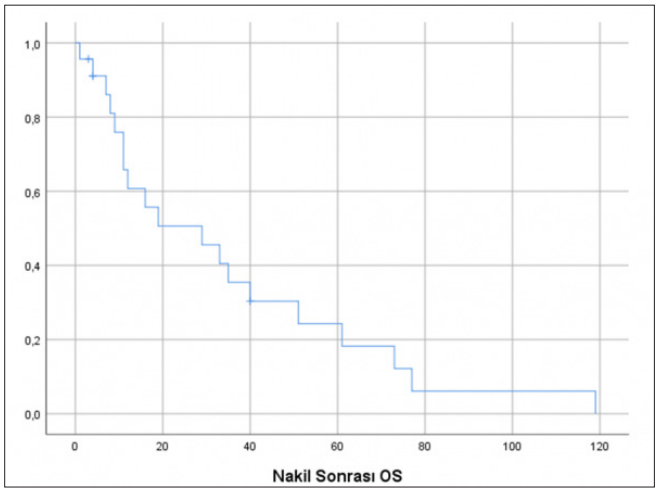
Bulgular: Ocak 2011-Ocak 2021 tarihleri arasında toplam 23 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalık dağılımı sıklık sırasına göre AL amiloidoz (n:15; %65), plazma hücreli lösemi (n=3; %13), MGRS (n=3; %13), POEMS sendromu (n=1; %4.3) ve skleromiksödem (n=1; %4,3) olarak belirlenmiştir. Ortanca yaş 56 yıl (sınırlar; 36 – 70 yıl) olup cinsiyet dağılımında erkek hasta oranı (K/E; 8/15) daha fazla idi. Tanıdan nakile kadar geçen süre ortalama 9,57 ay (sınırlar 2-27ay) olarak belirlendi. İki hastaya sırasıyla 4 ve 8 ay ara ile çift nakil yapılmıştı. Bu hastalardan birine plazma hücreli lösemi tanısıyla otolog kök hücre nakli ardından allogeneik kök hücre nakli uygulanmıştı. Dokuz hastada nakilden medyan 9 ay (1-103 ay) sonra progresyon gözlenmiş, dördü nakilden sonra ortalama 12,75 ay (sınırlar 3-40 ay) sonra vefat etmişti. Hastalık tipinden bağımsız medyan sağkalım 29±12,48 ay olarak bulundu.

Sonuç ve Tartışma: Klonal plazma hücre hastalıklarında yeni ilaçlar ile tümör hücre yükünün azaltılması ve takiben otolog kök hücre desteği ile YDKT güncel durumda standart bir tedavi şekli olarak yer almaktadır. MM dışı plazma hastalıklarında da benzer yaklaşım geçerli görünmektedir. Bu durumda YDKT uygulanabilecek organ hasarı gelişmemiş hasta sayısını artırmak erken tanı konulması ile mümkün gibi durmaktadır. Öte yandan YDKT sonrası progresyon halinde sağ kalım olumsuz etkilenmekte ve yeni ilaçlarla çözüm arayışı halen daha devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom Dışı Plazma Hücre Hastalıkları, Yüksek Doz Kemoterapi, Kök Hücre Nakli.



Şekil 2. Hastalık tiplerine göre sağkalım analiz grafiği.



Şekil 1. Tüm hastaların sağkalım analiz grafiği.

Tablo 1. Hastaların progresyon ve sağkalımlarının hastalık tipine göre dağılımı.

Hastalık Adı	*Hasta Sayısı (N:23)*	*Progresyon Gelişen Hasta Sayısı (n:9)*	*Ölen Hasta Sayısı (n:4)*
AL Amiloidoz	15 (%65,2)	6 (%66,7)	1 (%25)
Plazma Hücreli Lösemi	3 (%13)	2 (%22,2)	2 (%50)
MGRS	3 (%13)	-	1 (%25)
POEMS sendromu	1 (%4,3)	1 (%11,1)	-
Skleromiksödem	1 (%4,3)	-	-

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-26 Referans Numarası: 518

TEK MERKEZDEN GENİŞ BİR HASTA KOHORTUNDA DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA İÇİN ULUSLARARASI PROGNOSTİK İNDEKSLERİN VALİDASYONU

İbrahim Ethem Pınar[1], Vildan Özkocaman[1], Vildan Gürsoy[2], Elif Yiğit Ayhan[3], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[2]Bursa Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa
[3]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfomada (DBBHL) Uluslararası Prognostik İndeksin (IPI) ayırt edici gücü kemoterapiye rituksimabın eklenmesiyle azalmıştır. Revize edilmiş IPI (R-IPI), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN)-IPI ve Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)-IPI, DBBHL hastaları için risk tahminini iyileştirmek için geliştirildi.

Bu çalışmanın amacı, bağımsız bir klinik veri tabanı kullanarak en önemli son noktayı (OS) ayırt etme açısından 4 klinik skorlama sisteminin performansını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2015 ile 2019 yılları arasında DBBHL tanılı 116 hasta ile yapılmıştır. Çalışmaya de novo DBBHL tanısı almış ve R-CHOP veya R-CHOP benzeri rejim ile indüksiyon rejimi alan hastalar dahil edildi. Benzersiz biyolojik özelliklerinden dolayı primer santral sinir sistemi DBBHL ve transplant sonrası lenfoproliferatif bozuklukları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlgilenilen ana değişken, tanıdan herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olan genel sağkalımdı. Hayatta kalan hastalar son kontrol tarihinde sansürlendi. Akaike's information criterion (AIC) ve concordance index (C-index) kullanılarak her bir prognostik indeksteki risk grupları karşılaştırıldı. AIC değeri verinin model için ne kadar uygunluğunu göstermektedir. Küçük AIC değerine sahip modeller aynı veriler üzerinde büyük AIC değerine sahip modellerden daha iyi bir uyum sağladığını gösterir. C-indeks değeri ise 0 ile 1 arasında bir değer olup modellere ait C-indeks değerinin 1'e yakın olması hastalar arasında modelin iyi bir ayrım yaptığını gösterir. Önem düzeyi p<0,05 olarak alındı.

Bulgular: Hastaların %63,8'i erkek ve ortanca yaş 56'ydı (18-88). İndüksiyon tedavisi olarak hastaların %95,7'sine R-CHOP tedavisi uygulandı. Hastaların temel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Prognostik modeller arasında en iyi uyum özellikle rituksimab ile tedavi edilen hastalar için önerilen güncellenmiş R-IPI ile son zamanlarda kullanılan NCCN-IPI arasındaydı (κ = 0,594; p<0,001) (Tablo 2).

IPI ve R-IPI skorunu oluşturan tüm faktörler anlamlı bir OS farkı gösterdi. NCCN-IPI'de yaşın ve serum LDH düzeyinin daha fazla kategorize edilmesi daha etkili risk sınıflandırmasıyla sonuçlandı. NCCN-IPI'de belirtilen ekstranodal bölgelerin tutulumu prognostik öneme sahipti (p = 0,005). GELTAMO-IPI'de artmış serum β2M düzeyine sahip hastalar önemli ölçüde daha düşük OS gösterdi (p = 0,040) (Tablo 3).

Median takip süresi 45,6 aydı (aralık: 0,3-75,2). Çalışmaya dahil edilen 116 hastanın 32'si (%27,6) takip sırasında öldü. Her bir prognostik indekste farklı risk gruplarındaki hastaların Cox analizi tablo 4'te gösterilmiştir. Dört prognostik indeksin her biri, önemli ölçüde farklı OS'ye sahip risk gruplarıyla sonuçlandı (IPI, R-IPI ve NCCN-IPI için p<0,001, GELTAMO-IPI için p = 0,001). NCCN-IPI, en yüksek ve en düşük risk grupları arasındaki OS tahminlerinde en büyük mutlak farklılığa sahipti (Şekil 1). R-IPI, olumlu uzun vadeli sağkalıma sahip hasta alt grubunu IPI'ye göre daha iyi tanımlamasına rağmen kötü risk kategorisi daha heterojendi. NCCN-IPI ise daha az heterojen bir yüksek risk grubu tanımlayarak IPI'yi iyileştirdi.

Çalışmaya göre, R-IPI veriler için en iyi uyumu sağladı (En düşük AIC değeriyle gösterilir: 236; Tablo5). NCCN-IPI ise kısa ve uzun OS'si olan hastalar arasında en iyi ayrımı yaptı (en yüksek C-indeksi ile gösterilir: 0,696; Tablo 5).

Tartışma ve Sonuç: R-IPI veriler için en iyi uyumu sağlamasına rağmen NCCN-IPI kısa ve uzun OS'si olan hastalar arasında en iyi ayrımı yapmıştır. Her iki indeks de klinik ve biyokimyasal parametrelere dayanmaktadır ve bu parametreler kolayca günlük klinik pratiğe entegre edilebilir. Tümörün moleküler özelliklerinin NCCN-IPI ve R-IPI'ye entegre edilmesi ise yeni tedavi yaklaşımlarında en çok ihtiyaç duyulan yüksek risk grubunu daha iyi karakterize edebilir.

Anahtar kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma; Rituksimab; IPI; R-IPI; NCCN-IPI; GELTAMO-IPI; Validasyon.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

	n	%
Yaş (yıl)		
≤60	67	57,8
>60	49	42,2
Yaş (yıl)		
≤40	24	20,7
41-60	43	37,1
61-75	43	37,1
>75	6	5,2
Yaş (yıl)		
<65	76	65,5
66-79	38	32,8
≥80	2	1,7
Cinsiyet (erkek)	74	63,8
ECOG performans durumu		
0-1	71	61,2
2	32	27,6
3-4	13	11,2
Ann Arbor evresi (III-IV)	75	64,7
LDH (normalized ratio)		
≤1	51	44
>1 to ≤3	47	40,5
>3	18	15,5
Ekstranodal tutulan alan (>1)	31	26,7
Distinct extranodal sites for NCCN-IPI	44	37,9
Beta-2 mikroglobulin (normalized ratio >1)	50	43,1
İndüksiyon rejimi		
R-CHOP	111	95,7
R-CVP	5	4,3

Tablo 2. Prognostik modellerin karşılaştırılması

	IPI n (%)	NCCN-IPI n (%)	GELTAMO-IPI n (%)
Low	48 (34,5)	13 (12,9)	14 (12,1)
Low-intermediate	24 (20,7)	45 (42,2)	70 (60,3)
High-intermediate	36 (22,4)	36 (34)	15 (12,9)
High	28 (22,4)	14 (13,9)	17 (14,7)
		R-IPI n (%)	
Very Good		12 (18,5)	
Good		32 (44,8)	
Poor		32 (44,8)	
	Kappa Value		p-value
IPI vs R-IPI	0,394		<0,001
IPI vs NCCN-IPI	0,472		<0,001
IPI vs GELTAMO-IPI	0,358		<0,001
R-IPI vs NCCN-IPI	0,504		<0,001
R-IPI vs GELTAMO-IPI	0,499		<0,001
NCCN-IPI vs GELTAMO-IPI	0,454		<0,001

Tablo 3. IPI, R-IPI, NCCN-IPI ve GELTAMO-IPI'deki her bir faktörün genel sağkalım için Cox analizi

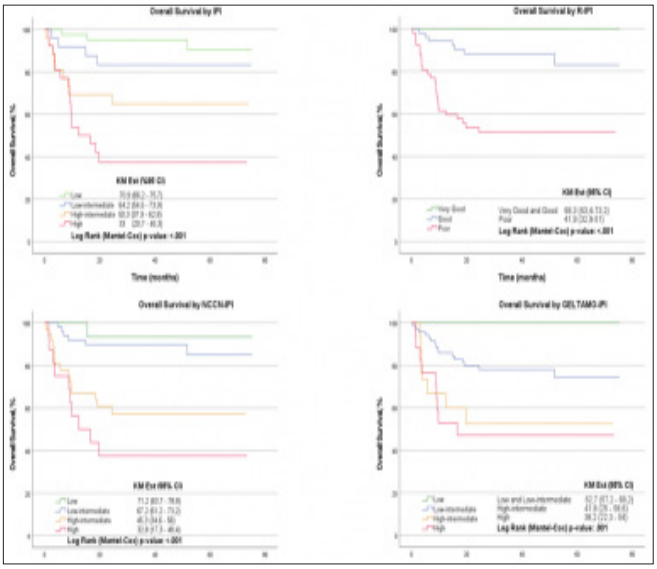
	Mortalite			
	Sağ (n = 84)	Ölü (n = 32)	Hazard Ratio (%95 CI)	p
Yaş (IPI, R-IPI)				
≤60 yıl	54 (88,6)	15 (19,4)	Referans	
>60 yıl	30 (63,2)	19 (38,8)	2,2 (1,08-4,45)	0,029
Yaş (NCCN-IPI)				
≤40 yıl	17 (70,8)	7 (29,2)	Referans	
41-60 yıl	37 (86)	6 (14)	0,44 (0,15-1,31)	0,139
61-75 yıl	28 (65,1)	15 (34,9)	1,18 (0,48-2,9)	0,716
>75 yıl	2 (15,3)	4 (66,7)	3,83 (1,12-13,12)	0,033
Yaş (GELTAMO-IPI)				
<60 yıl	58 (76,3)	18 (23,7)	Referans	
60-79 yıl	26 (68,4)	12 (31,6)	1,35 (0,65-2,81)	0,419
≥80 yıl	0 (0)	2 (100)	19,61 (4,01-95,97)	<0,001
Ann Arbor evresi				
I-II	35 (85,4)	6 (14,6)	Referans	
III-IV	49 (65,3)	26 (34,7)	2,79 (1,14-6,78)	0,024
ECOG performans durumu (IPI, R-IPI, NCCN-IPI)				
0-1	61 (85,9)	10 (14,1)	Referans	
≥2	23 (51,1)	22 (48,9)	4,75 (2,24-10,07)	<0,001
ECOG performans durumu (GELTAMO-IPI)				
0-1	61 (85,9)	10 (14,1)	Referans	
2	18 (58,1)	14 (45,8)	4,07 (1,88-9,19)	<0,001
3-4	5 (38,5)	8 (61,5)	6,74 (2,65-17,16)	<0,001
Ekstranodal tutulan alan (IPI, R-IPI)				
≤1	67 (79,8)	17 (20,2)	Referans	
>1	16 (51,6)	15 (48,4)	2,66 (1,33-5,35)	0,006
Distinct extranodal sites* (NCCN-IPI)				
Absent	59 (81,9)	13 (18,1)	Referans	
Present	25 (56,8)	19 (43,2)	2,75 (1,36-5,57)	0,005
LDH ratio (IPI, R-IPI, GELTAMO-IPI)				
≤1	42 (82,4)	9 (17,6)	Referans	
>1	42 (64,6)	23 (35,4)	2,23 (1,04-4,88)	0,039
LDH ratio (NCCN-IPI)				
≤1	42 (82,4)	9 (17,6)	Referans	
1-3	34 (72,3)	13 (27,7)	1,7 (0,75-3,98)	0,221
>3	8 (44,4)	10 (55,6)	3,97 (1,60-9,84)	0,003
Beta-2 mikroglobulin (GELTAMO-IPI)				
Not increased	53 (88,3)	13 (19,7)	Referans	
Increased	31 (62)	19 (38)	2,1 (1,04-4,25)	0,040

Tablo 4. Prognostik modellerdeki risk gruplarının OS için Cox regresyon analiz sonuçları

	Mortalite			
	Sağ (n = 84)	Ölü (n = 32)	Hazard Ratio (%95 CI)	p
IPI				
Low	37 (92,5)	3 (7,5)	Referans	
Low-intermediate	20 (83,3)	4 (16,7)	2,45 (0,55 - 10,98)	0,242
High-intermediate	17 (65,4)	9 (34,6)	5,95 (1,81 - 21,99)	0,005
High	10 (38,5)	16 (61,5)	11,92 (3,46 - 41,1)	<0,001
R-IPI				
Very Good	12 (100)	0 (0)		
Good	45 (86,5)	7 (13,5)	Referans	
Poor	27 (51,9)	25 (48,1)	5,77 (2,49 - 13,36)	<0,001
NCCN-IPI				
Low	34 (85,3)	1 (6,7)	Referans	
Low-intermediate	43 (87,8)	6 (12,2)	1,89 (0,24 - 16,48)	0,536
High-intermediate	21 (58,3)	15 (41,7)	8,51 (1,11 - 64,6)	0,038
High	6 (37,5)	10 (62,5)	13,94 (1,78 - 109,1)	0,012
GELTAMO-IPI				
Low	14 (100)	0 (0)		
Low-intermediate	54 (77,1)	16 (22,8)	Referans	
High-intermediate	8 (53,3)	7 (46,7)	3,32 (1,28 - 7,39)	0,012
High	8 (47,1)	9 (52,9)	3,65 (1,61 - 8,29)	0,002

Tablo 5. Prognostik indekslerin AIC ve C-index sonuçları

	AIC	C-index (%95 CI)
IPI	229,2	0,694 (0,608 - 0,779)
R-IPI	256	0,678 (0,593 - 0,758)
NCCN-IPI	250,8	0,696 (0,610 - 0,782)
GELTAMO-IPI	262,3	0,613 (0,562 - 0,743)



Şekil 1. Prognostik indeksler tarafından tanımlanan risk grupları için genel sağkalım

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-27 Referans Numarası: 602

ÖNEMİ BELİRSİZ MONOKLONAL GAMOPATİ İLE TAKİP EDİLEN KIRK ÜÇ HASTANIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

Ali Ahadzade[1], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuba Ozkan[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji

Giriş ve Amaç: Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) paraprotein varlığında hematolojik hastalık bulgusu olmaması ile nitelenen multipl myelom (MM) öncüsü olan bir durumdur. Kronik enfeksiyonlar, iflamatuvar ve otoimmun hastalıklar artmış MGUS riski ile ilişkilidir. MGUS sıklıkla başka nedenlerle istenen kan testleri ile saptanır. Her yıl MGUS'lu hastaların %1'i MM'ye ilerlemektedir. Bu çalışmanın amacı merkezimizde MGUS tanısı ile takip edilmekte olan hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde Kasım 2009 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında MGUS tanısı ile takibe alınmış 43 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: MGUS tanısı ile takip ettiğimiz 43 hastanın özellikleri Tablo'da özetlenmiştir. Hastaların 30'u kadın, 13'ü erkek hastalardı. Sekiz ve 4 hasta sitopeni ve yüksek akut faz reaktanları nedeni ile tetkik edilmekte iken, 7 hasta (%16) merkezimizin romatoloji bölümünde takip edilmekte iken, kalan hastalar ise başka nedenler ile araştırılırken MGUS saptanması üzerine yönlendirilmiş hastalar idi. Hasta grubunda ortanca yaş 64.5 idi. Tanı anında ≤ 50 yaş olan 4 hasta vardı. Paraprotein 30 hastada IgG, 5 hastada IgA, 5 hastada IgM ve 3 hastada hafif zincir idi. Hastaların yarısında paraprotein düzeyi > 1500 mg/dl idi. On hastada immunparezi, 22 hastada anormal serum hafif zincir (FLC) oranı söz konusu idi. Hem immunparezi hem anormal FLC oranı olan 5 hasta saptandı. Ortanca takip süresinin 11 ay olduğu bu hasta grubunda bir hastada soliter plazmasitom, bir hastada da hafif zincir amiloidozu (AL amiloidoz) geliştği görüldü, MM gelişen hasta olmadı. İki ileri yaş hasta (89 ve 95 yaş) başka sebeplerden kaybedildi.

Sonuç: Erkek cinsiyetin MGUS riskini artıran faktölerden biri olduğu göz önüne alındığında bizim MGUS tanılı hasta grubunda kadınların bu kadar baskın olması (~ %70) dikkat çekiciydi. MGUS tanısı ile merkezimizde takibe alınan hastalarda MGUS sıklıkla sitopeni, akut faz yüksekliği, başka nedenlere bağlı kemik ağrıları araştırılırken veya romatoloji ve diyabet polikliniği kontrolleri sırasında hastalar tetkik edilirken saptandı. Takiplerde iki hastada ilk yılda başka plazma hücre hastalığına ilerleme gözlendi. Soliter plazmasitom gelişen bir hastada (40 yaş, kadın, IgG/kappa) hem immunparezi hem anormal FLC oranı mevcut iken, AL

amiloidoz gelişen diğer hastada (72 yaş, kadın, IgG/lambda) her iki durum da bulunmamaktaydı.

Anahtar kelimeler: Monoklonal gamopati, Multipl Myelom, Paraprotein, Hafif zincir

Tablo 1. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik özellikleri.

BULGU	*HASTA GRUBU*
Mediyan yaş / ≤ 50 yaş	64,5 (30-95) /4
Cinsiyet Erkek/Kadın	13/30
Paraprotein tipi IgG paraprotein IgG olmayan paraprotein	30 (20 kappa/10 lambda) 13 (5 IgA/5 IgM/3 hafif zincir)
Hayatta/Vefat etmiş	41/2

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-29 Referans Numarası: 277

YENİ TANI MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA AKUT BÖBREK HASARININ TEDAVİSİNDE PLAZMAFEREZİN SÜRESİ: NE ZAMAN SONLANDIRMALIYIZ?

Püsem Patır[1], Gülay Çetin[1], Sait Emir Şahin[2], Ozan Palak[2], Fatma Aykaş[1], Ayça İnci[3], Volkan Karakuş[1], Erdal Kurtoğlu[1]

[1]*SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya, Türkiye*
[2]*SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye*
[3]*SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Antalya, Türkiye*

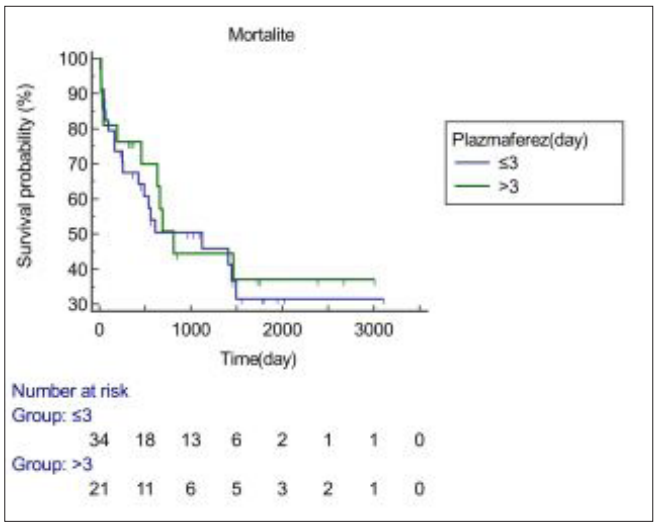
Amaç: Bu çalışmada, akut böbrek hasarı (ABH) olan yeni tanı multipl miyelom (MM) hastalarında kemoterapi eşliğinde uygulanan plazmaferez tedavisinde plazmaferez seans sayısının böbrek iyileşmesine ve hasta sağkalımına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2013-2021 yılları arasında ABH ile başvuran yeni tanı 55 MM hastası retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Plazmaferez seans sayısı medyan değerine göre ≤3 ve >3 olarak gruplandırıldı. Plazmaferez seans sayısı ≤3 ve >3 olan her 2 grupta da; tanı, plazmaferez sonrası ve plazmaferez/kemoterapi 1.ay sonrası; üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, toplam protein, albumin ve globulin laboratuvar parametrelerinin tekrarlı ölçüm ortalamaları arasında anlamlı bir fark görüldü (p<0,05). Plazmaferez seans sayısı ≤3 olan 34 hastanın 20'sinde ve plazmaferez seans sayısı >3 olan 21 hastanın 11'inde ex gözlendi. Sağkalım eğrilerinin önemli ölçüde farklılaşmadığı görüldü (p>0,05). Plazmaferez seans sayısı ≤3 olanlarda >3 olanlara göre 1,16 (0,56-2,38) kat daha fazla ex riski varlığı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Sonuç: ABH olan yeni tanı MM hastalarında plazmaferez tedavisi yararlı ve etkili bir yöntem olmaya devam etmektedir. Ancak kemoterapi eşliğinde uygulanan plazmaferez tedavisinde özellikle daha yüksek sayıda plazmaferez seans sayısı böbrek iyileşmesine katkı sağlamamakla birlikte hasta sağkalımını da uzatmamaktadır.

Anahtar kelimeler: multiple myelom, böbrek hastalığı, plazmaferez



Grafik 1. Zamana Karşı Sağkalım olasılıklarının (%) grafiği (Plazmaferez Seans Sayısına Göre)

Tablo 1. Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerin Plazmaferez Seans Sayısı ile İlişkisi ve Fark Değerlendirilmesi

		Total (n=)	>3 (n=21)	≤3 (n=34)	
Tanımlayıcı Özellikler		x̄±SD	x̄±SD	x̄±SD	<p-value
Yaş		62,9±11,9	61±11,3	64,1±12,3	0,35
		n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	33(60)	13(61,9)	20(58,8)	0,82
	Kadın	22(40)	8(38,1)	14(41,2)	
MM Tipi	Hafif Zincir-	40(72,7)	15(71,4)	25(73,5)	0,87
	Hafif Zincir+	15(27,3)	6(28,6)	9(26,5)	
Hafif Zincir Tipi	Lambda	21(38,2)	7(33,3)	14(41,2)	0,56
	Kappa	34(61,8)	14(66,7)	20(58,8)	
Anemi	Yok	12(21,8)	3(14,3)	9(26,5)	0,29
	Var	43(78,2)	18(85,7)	25(73,5)	
Hiperkalsemi	Yok	36(65,5)	12(57,1)	24(70,6)	0,31
	Var	19(34,5)	9(42,9)	10(29,4)	
Litik Lezyon	Yok	16(29,1)	5(23,8)	11(32,4)	0,5
	Var	39(70,9)	16(76,2)	23(67,6)	
ISS Evre	2	1(2,7)	1(8,3)	-	0,14
	3	36(97,3)	11(91,7)	25(100)	
R ISS Evre	2	27(73)	8(66,7)	19(76)	0,55
	3	10(27)	4(33,3)	6(24)	
KT Alma	Yok	7(12,7)	3(14,3)	4(11,8)	0,99
	Var	48(87,3)	18(85,7)	30(88,2)	
KT Tipi	Bortezomib	34(70,8)	11(61,1)	23(76,7)	0,57
	VAD	12(25)	6(33,3)	6(20)	
	RD	2(4,2)	1(5,6)	1(3,3)	
Plazmaferez+KT Aynı Gün Başlama	Yok	37(84,1)	16(100)	21(75)	**0,04**
	Var	7(15,9)	-	7(25)	
Eş Zamanlı Hemodiyaliz	Yok	33(60)	12(57,1)	21(61,8)	0,78
	Var	22(40)	9(42,9)	13(38,2)	
Hemodiyalize Bağlı KBY	Yok	45(81,8)	17(81)	28(82,4)	0,99
	Var	10(18,2)	4(19)	6(17,6)	
Ex	Yok	24(43,6)	10(47,6)	14(41,2)	0,64
	Var	31(56,4)	11(52,4)	20(58,8)	

Tablo 2. Biyokimya Ölçümlerinin Plazmaferez Seans Sayısı ile Fark Değerlendirilmesi

Plazmaferez	Total (n=55)	>3 (n=21)	≤3 (n=34)	
Tanı Üre	48,73±17,83	50,28±16,72	47,76±18,66	0,61
Plazmaferez Sonrası Üre	42,51±22,01	38,57±19,23	45±23,55	0,32
Plazmaferez 1 Ay Sonrası Üre	25,5±18,87	23,76±16,41	26,59±20,51	0,63
P-value	-	<0,001	<0,001	
p-value**(1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)	-	0,02,<0,001, 0,005	0,72, <0,001, 0,003	
Tanı Kreatinin	4,09±2,12	4,25±2,14	4±2,14	0,68
Plazmaferez Sonrası Kreatinin	2,81±1,37	2,75±1,21	2,85±1,47	0,79
Plazmaferez 1 Ay Sonrası Kreatinin	2,02±1,75	1,74±1,25	2,2±1,98	0,4
P-value	-	<0,001	<0,001	
p-value**(1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)	-	0,001,<0,001,<0,001	<0,001,<0,001,0,02	
Tanı GFR	19,21±11,33	17,58±9,76	20,23±12,22	0,41
Plazmaferez Sonrası GFR	29,95±19,61	28,19±14,39	31,04±22,37	0,61
Plazmaferez 1 Ay Sonrası GFR	56,1±36,01	55,17±29,61	56,65±39,84	0,90
P-value	-	<0,001	<0,001	
p-value**(1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)	-	<0,001,<0,001,<0,001	<0,001,<0,001,<0,0	
Tanı Total Protein	8,92±2,54	9,13±2,93	8,78±2,3	0,62
Plazmaferez Sonrası Total Protein	6,27±1,81	6,05±1,63	6,41±1,92	0,50
Plazmaferez 1 Ay Sonrası Total Protein	6,92±1,63	7,4±2,06	6,62±1,25	0,13
P-value	-	<0,001	<0,001	
p-value**(1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)	-	<0,001,<0,001,<0,001	<0,001,<0,001,0,74	
Tanı Albumin	3,07±0,69	3,01±0,58	3,11±0,76	0,63
Plazmaferez Sonrası Albumin	2,81±0,43	2,65±1,88	2,91±0,51	**0,01**
Plazmaferez 1 Ay Sonrası Albumin	3,38±0,59	3,33±0,55	3,42±0,62	0,64
P-value	-	<0,001	<0,001	
p-value**(1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)	-	0,03,0,21,0,001	0,17,0,01,<0,001	
Tanı Globulin	5,84±2,96	6,12±3,11	5,67±2,91	0,59
Plazmaferez Sonrası Globulin	3,44±2,11	3,52±1,66	3,4±2,34	0,84
Plazmaferez 1 Ay Sonrası Globulin	3,53±1,89	4,06±2,41	3,2±1,44	0,19
P-value	-	<0,001	<0,001	
p-value**(1 vs 2, 1 vs 3, 2 vs 3)	-	<0,001,<0,001,0,19	<0,001,<0,001,0,37	

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-30 Referans Numarası: 555

BÜYÜK GRANÜLLÜ LENFOSİT ARTIŞI OLAN OLGULARIN TANISINDA İMMÜNFENOTİPLEMENİN ROLÜ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Sert[1], Tarık Onur Tiryaki[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Metban Mastanzade[1], Dilek Özden Özlük[1], Simge Erdem[1], İpek Yönal Hindilerden[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Meliha Nalçacı[1], Mustafa Nuri Yenerel[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Büyük granüler lenfositik lösemi (LGLL), %85'inin sitotoksik T lenfositlerinden (T-LGLL), %15'inin de doğal öldürücü (NK) hücrelerden kaynaklandığı nadir bir lenfoproliferatif hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından kronik T-hücreli LGLL, NK-hücreli lenfositoz ve agresif NK-hücreli lösemi olarak üç başlıkta sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada periferik kan yaymasında LGL hücrelerinde artış gözlenen veya lenfoproliferatif hastalık nedeniyle yapılan incelemede T hücreli LGL saptanan hastaların

immünofenotipleme sonuçlarını, biyokimyasal parametreler ve demografik bilgileri ile geriye dönük olarak değerlendirilmesi hedeflendi.

Hastalar ve Yöntem: 2019-2022 yılları arasında hematoloji bilim dalımızda akım sitometri laboratuarına farklı birimlerden Kronik Lenfoproliferatif Hastalık ön tanısıyla başvuran; T- LGL sayısı ≥1.5×10⁹/L olan ve 6 aydan uzun süredir T-hücre klonalitesinde artış olan 195 hasta dahil edildi. İmmünofenotipik incelemede hücre yüzey belirteçleri olarak CD3 (Pacific Blue; 5 µL), CD45 (orange krome, 5 µL), CD56 (APC 700; 5 µL), CD7 (APC 700; 5 µL), CD2 (APC; 5 µL), CD57 (FITC, 5 µL), CD8 (PC7; 5µL), CD4 (T4-ECD,5µL), TCR ab (PC5, 5µL), TCR gd (FITC; 5 µL) kullanıldı. CD3 ekspresyonu ile CD8 ve CD57 birlikteliği %15 in üzerinde olan olgular T hücreli LGL artışı olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan hastaların tümü T hücreli LGL artışına sahipti. NK lösemi ve agresif NK-hücreli lösemiye rastlanmadı. Olguların 102'si erkek, 93'ü kadındı. Hastaların başvuru sırasındaki ön tanıları; 100'ü Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), 15'i KLL-LGLL, 69'u LGLL idi. Örneklerin 64'ü hematoloji, 11'i nefroloji, 50'si genel dahiliye ve 25'i romatoloji kliniğinden gönderilmişti. Hastaların 99'unda (%50.7) eşlik eden ek bir hastalık mevcuttu. LGL tanısına eşlik eden ve hematolojik hastalığı olan 38 hastanın 24'ünün immünsupresif tedavi aldığı saptandı. Romatolojik hastalığı nedeniyle tetkik edilen 25 hastanın 22'si immünsupresif ilaç kullanmaktaydı. Böbrek nakli nedeniyle izlenen 10 hastanın da dokuzunun yine immünsupresif tedavi kullandığı görüldü. Çalışmamızda incelediğimiz hastalarımızdan sadece birinde T-LGLL nedeniyle metotreksat tedavisi kullanıldı ve bu tedaviyle nötropenisi düzeldi. Diğer tüm hastaların ilaçsız olarak takip edildikleri görüldü. Genel olarak CD8 ve CD57 birlikte ekspresyon oranı ortalama 24.43±9.11 idi. CD4/CD8 oranı ile CD56 ekspresyonu erkeklerde anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, p<0.0001, p=0.03). TCRab ekspresyonu da erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0.017). Tanı sırasındaki yaş ortalaması 56,44±13,71 olarak saptandı. Kadınlar ve erkekler arasında yaş ortalaması açısından fark yoktu. Fakat hemoglobin düzeyleri 50 yaş altında olan olgularda, 50 yaş üstü olan olgulardan daha yüksekti (p=0.035).

Tartışma: İmmünfenotipik değerlendirme, yavaş seyirli ve nadir görülen kronik lenfoproliferatif bir hastalık olan LGLL olgularında tanı koydurucudur. Özellikle immünsupresif tedavi sonrası gelişme sıklığı artan bir hastalıktır. CD56 ekspresyonunun erkeklerde anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle, hastalığın erkeklerde daha kötü seyredebileceği düşünülse de takip ettiğimiz hastalarda tedavi gerektirecek bir sorun izlenmedi.

Anahtar kelimeler: Büyük Granüllü Lenfosit, İmmünfenotipleme, Kronik Lenfoproliferatif Hastalık.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

TP-31 Referans Numarası: 198

KRONİK/REFRAKTER İMMÜN TROMBOSİTOPENİK HASTALARDA DAPSON KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Candar[1], Vildan Özkocaman[1], Tuba Ersal[1], Tuğçe Zor Turna[2], İbrahim Ethem Pınar[1], Cumali Yalçın[1], Bedrettin Orhan[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Güllü Koca[1], Rıdvan Ali[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dapson, immün trombositopeni (ITP) hastalığında ikinci basamak tedavide kullanılan bir ilaçtır. Maliyeti ucuz ve cevap oranı diğer ikinci basamak tedavide kullanılan azatiyoprin, danazol, siklofosfamid, siklosporin, vinkristin, ritüksimab ve eltrombopag gibi ilaçlar ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Bu retrospektif çalışmamızda Mart-2013 ile Temmuz-2021 arasında Hematoloji Bilim Dalı polikliniğimize başvuran, kronik/refrakter ITP tanısı alan, birinci basamak tedaviye cevap vermeyen ve dapson kullanan 10 hastayı analiz ettik. Hastaların hepsi erişkin hastalar idi. Sekiz (%80) hasta kadın, 2 (%20) hasta ise erkek idi. Ortanca yaş 50 yıldı (24-64). Tedavi öncesi ortalama trombosit değeri 12.8x10⁹/L (4-22.1x10⁹/L) idi. Dapson tedavisi başlamadan önceki semptom süresi ortanca 60 aydı (6-360). Dapson öncesi ortanca aldığı tedavi sayısı 4'dü (3-6). Tüm hastalara dapson rutin olarak 2 hafta boyunca 50 mg sonraki günlerde 100 mg ile oral tedavi uygulandı. Ortanca tedaviye cevap süresi 39 gündü (14-90). Cevap oranı %60 olarak görüldü (tam cevap %40, kısmi cevap %20). Sadece 1 hastada yan etki olarak asemptomatik anemi görüldü. Bu sonuçlara bakarak dapsonun etkili, ucuz ve iyi tolere edilebildiği bir tedavi seçeneği olduğu söylenebilir. Gelişmekte olan ülkelerin ekonomi durumu da göz önüne alınırsa kronik/refrakter ITP hastalığında 2. basamak tedavide kullanılması oldukça cazip gözükmektedir. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız kronik/refrakter ITP hastalığında dapson kullanımı ile ilgili Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır.

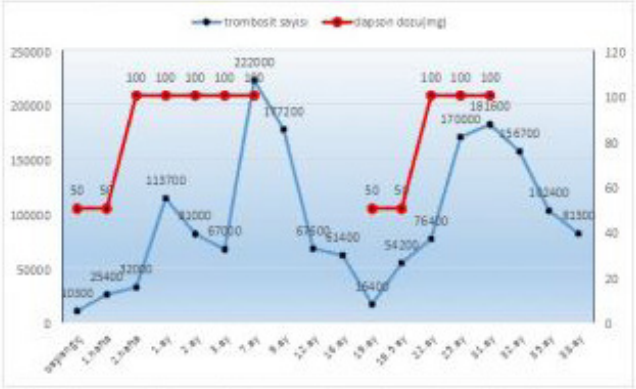
Anahtar kelimeler: Dapson, immün trombositopeni, trombositopeni

Kaynaklar

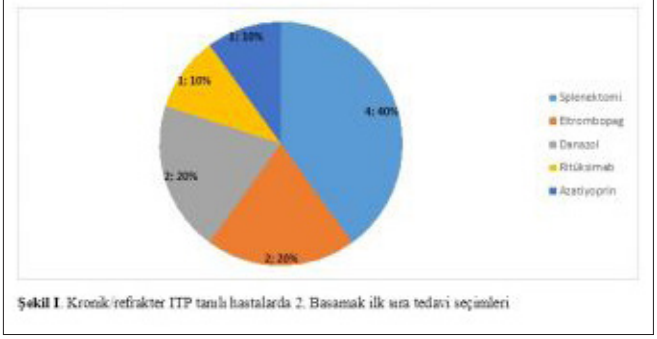
1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults & children: Report from an international working group. Blood 2009;113:2386–2393
2. George JN, Woolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Haematology. Blood 1996;152:345–347
3. Neunert, CE. Current management of immune thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013;2013;276-282.
4. Donald M Arnold, MD, MSc, Adam Cuker, et al. Second-line and subsequent therapies for immune thrombocytopenia (ITP) in adults. Last updated: Apr 21,2022.
5. Godeau B, Oksenhendler E, Bierling P. Dapsone for autoimmune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 1993;44:70–72
6. Godeau B, Durand JM, Roudot-Throval F et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. Br J Haematol 1997;97:336–339.
7. Dutta TK, Goel A, Ghotekar LH. Dapsone in treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. J Assoc Physicians India 2001;49:421–425.
8. Hill QA. How does dapsone work in immune thrombocytopenia? Implications for dosing. Blood. 2015;125:3666–3668.
9. Provan D, Stasi R, Newland AC. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168–186.

Tablo 2. Dapson kullanan hastaların karakteristik özellikleri (n:10)

Ortanca Yaş (yıl)	50 (24-64)
Cinsiyet (E/K)	2/8
Hemoglobin (g/dL)	12.6 (9.1-16.4)
Trombosit sayısı (10^9/L)	12.8 (4-22.1)
Dapson öncesi ortanca semptom süresi (ay)	60 (6-360)
Ortanca takip süresi (ay)	6 (2-29)



Şekil II. Bir numaralı hastanın trombosit sayısının dapson dozu ve süresi ile ilişkisi



Şekil I. Kronik/refrakter ITP tanılı hastalarda 2. Basamak ilk sıra tedavi seçimleri

Tablo 1. Hastaların verileri ve dapson tedavisine yanıtları.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yaş/cinsiyet	39/E	55/K	24/K	30/K	50/E	31/K	64/K	60/K	57/K	48/K
Dapson öncesi tanı süresi, ay	12	360	168	180	NA	6	60	8	24	84
Önceki tedaviler										
Steroid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
İmmünglobülin	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
Splenektomi	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Danazol	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-
Azatiyoprin	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
Siklosporin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Siklofosfamid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vinkristin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rituksimab	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+
TPO-RA	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Dapson öncesi trombosit sayısı, x10⁹/L	10.3	5.15	13.5	13	NA	22.1	15.4	4	17	15.4
Tedavi süresi, ay	6	3	17	1.5	NA	6	NA	25	3	24
Cevap[a]	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Var	NA	Var	Var	Var
Tam cevap[b]	Var	Yok	Var	Yok	Yok	Var	NA	Yok	Yok	Var

[a]Cevap olarak trombosit sayısı ≥30x10⁹/L; [b]Tam cevap olarak trombosit sayısı ≥100x10⁹/L
TPO-RA, trombopoetin reseptör agonisti; NA, hesaplanamadı

Tablo 3. Dapson tedavi sonuçları

	Sayı (%)
Tam cevap	4 (40%)
Cevap	6 (60%)
Cevapsız	3 (30%)
Değerlendirilemeyen	1 (10%)
Nüks	5 (83.3%)
Cevap zamanı (gün)	39 (14-90)
Tedavi süresi (ay)	6 (3-25)
Dapson tedavisi kesildikten sonraki cevap süresi (ay)	3.5 (1-12)
Dapson kesildikten 6 ay sonra cevaplı devam eden hasta sayısı	1(10%)

Tablo 4. ITP tanılı hastalarda dapson tedavisine ilişkin çalışmaların özeti[16].

	Durand ve ark.	Godeau ve ark.	Hernandez ve ark.	Godeau ve ark.	Damodar ve ark.	Vancine ve ark.	Zaja ve ark.	Bizim çalışmamız
Ülke	Fransa	Fransa	İspanya	Fransa	Hindistan	Brezilya	İtalya	Türkiye
Hasta sayısı	5	21	15	66	90	52[a]	20[b]	10
Ortanca yaş	76 (68-87)	37 (22-79)	58 (16-84)	43 (26-68)	21 (3-61)	38 (13-78)	51 (27-74)	50 (24-64)
Dapson öncesi tanı süresi, ay	34 (6-60)	14 (2-240)	29 (12-131)	52 (3-240)	CR,21 (6-120); PR, 31 (6-84); NR, 25 (6-120)	R, 6 (1-21); NR, 5 (1-30)	46 (3-274)	60 (6-360)
Dapson öncesi aldığı ortanca tedavi	2 (0-4)	2 (1-9)	1 (1-2)	3 (0-10)	NA	NA	NA	4 (3-6)
Dapson öncesi ortalama trombosit sayısı, x10⁹/L	36 (23-43)	16 (2-49)	16 (7-48)	23 (2-49)	CR, 18 (1-49); PR,13 (2-35); NR, 10(2-46)	R, 26 ± 14; NR, 18 ±11	19 (NA)	12.8 (4-22.1)
Günlük dapson dozu	75mg	100mg	100mg	100mg	1-2 mg/kg	100mg	100mg	100mg
Ortanca tedavi süresi, ay	14 (2-48)	3 (1-11)	6 (1-31)	R 13 (1-48); NR 3 (1-9)	CR, 13 (3-18); PR, 9 (3-14); NR, 6 (3-8)	R, 39 (1-91); NR, 3 (1-29)	9 (4-56)	6 (2-29)
Cevap oranı[c], %	100	29	40	50	63	44	55	60[d]
Kombine tedavi durumu	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

[a]Kırk hasta primer ITP tanılı, [b]On altı hasta primer ITP tanılı, [c]Dapson cevabı olarak trombosit sayısı 50 bin üstü olarak kabul edildi. [d]Çalışmamızda 30 bin üstünü cevap olarak kabul ettik[4].
CR, tam cevap (>10x10⁹/L); ITP, immün trombositopeni; NR, cevapsız (<5x10⁹/L); PR, kısmi cevap (5-10x10⁹/L); R, cevaplı (>5x10⁹/L); NA, hesaplanamadı

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

TP-33 Referans Numarası: 639

BETA TALASEMİ MAJORLÜ HASTALARDA UYKU KALİTESİ

Funda Erkasar[2], Ali Özdemir[1], Şefika Tolga[1], Edanur Yeşil[3]

[1]Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü
[2]Mersin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bölümü
[3]Mersin Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Bölümü

Giriş-Amaç: β-talasemi major hemoglobin yapımında genetik bozukluk sonucu kronik anemi ile seyreden bir hastalıktır. Bulguları arasında hepatosplenomegali yanında kemiklerde genişleme ve incelme, burun kökü basıklığı, alın ve diğer yüz kemiklerinde çıkıntı ile anormal yüz görünümü mevcuttur. Çalışmamızda yapısal yüz bozukluğunun β-talasemi majorlü hastalarda uyku ilişkili sorunlara yol açabileceği düşüncesi ile uyku apne ve kalitesini irdelemeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: β-talasemi major tanısıyla hastanemiz çocuk hematoloji bölümünden takipli hastalara pediatrik uyku (PSQ) ve pediatrik uyku alışkanlıkları (PSHQ) olarak 2 ayrı anket uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak da çocuk polikliniklerine başvuran ve herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan grup alınmıştır. Anket soruları ailelere poliklinikte görevlendirilen hemşire tarafından yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza toplamda 50 β-talasemi majorlü ve kontrol grubu olarak 47 çocuk alınmıştır. Her iki grubun karakteristiksel özellikleri (yaş, cinsiyet, ailesel eğitim durumları) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo-1) β-talasemi majorlü hastalar ile kontrol grubunun toplam uyku süreleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Çocuk uyku apne anketinde de aynı şekilde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamış ancak çocuk uyku alışkanlıkları anketinde β-talasemi majorlü hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek skorlar saptanmıştır. Gruplar 3-10 yaş ve 10-17 yaş olarak kategorize edildiğinde anket skorlarında bulgular değişmemiştir. (Tablo-2)

Anket çalışmamızda β-talasemili hastalarda uyku apne riskinin artmadığı ancak uyku kalitesinin bozuk olduğu sonucuna ulaştık. Hastalarda uyku ilişkili bozuklukların neden oluştuğu ile ilgili kesin bilgi yoktur. Muhtemelen nazofarengeal ekstramedüller artmış hematopoetik aktivite sonucu oluşan atipik yüz iskelet sistemi β-talasemi majorlü hastalarda uyku ile ilgili sorunlar oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Ayrıca uvuloglossofarengeal boyutun talasemik hastalarda talasemi olmayanlara göre kısa olduğu saptanmıştır. Literatürde β-talasemili çocuklarda uyku ilişkili problemlerle ilgili çok kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Ciddi β-talasemili 120 hastada obstruktif uyku apnesini inceleyen bir çalışmada prevalansın %8.3, habituel horlamanın ise %15.8 olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca uyku bölünme bozukllğuna sekonder uykuda periodik ekstremite hareketlerinde artışta bildirilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmamıza toplamda 50 β-talasemi majorlü ve kontrol grubu olarak 47 çocuk alınmıştır. Her iki grubun karakteristiksel özellikleri (yaş, cinsiyet, ailesel eğitim durumları) arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo-1) β-talasemi majorlü hastalar ile kontrol grubunun toplam uyku süreleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Çocuk uyku apne anketinde de aynı şekilde gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamış ancak çocuk uyku alışkanlıkları anketinde β-talasemi majorlü hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek skorlar saptanmıştır. Gruplar 3-10 yaş ve 10-17 yaş olarak kategorize edildiğinde anket skorlarında bulgular değişmemiştir. (Tablo-2)

Tartışma: Anket çalışmamızda β-talasemi Majorlu hastalarda uyku apne riskinin artmadığı ancak uyku kalitesinin bozuk olduğu sonucuna ulaştık. Atipik yüz iskelet sistemi β-talasemi majorlü hastalarda uyku ile ilgili sorunlar oluşumuna zemin hazırlayabilir. Ancak litaratürde βtalasemili çocuklarda uyku ilişkili problemlerle ilgili çok kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Ciddi β-talasemili 120 hastada obstruktif uyku apnesini inceleyen bir çalışmada prevalansın %8.3, habituel horlamanın ise %15.8 olduğu rapor edilmiştir. B-talasemili çocukların takiplerinde uyku ilişkili problemlerin sorgulanması gerekir.

Anahtar kelimeler: Talasemi Major, uyku Apnesi, Uyku Kalite Anketi

Kaynaklar

1. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 21;5:11.
2. Sritippayawan S, Norasetthekul S, Nuchprayoon I, Deerojanawong J, Desudchit T, Prapphal N. Obstructive sleep apnea among children with severe beta-thalassemia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2012;43(1):152-9.

3. Amini F, Borzabadi-Farahani A, Behnam-Roudsari G, Jafari A, Shahidinejad F. Assessment of the uvulo-glossopharyngeal dimensions in patients with β-thalassemia major Sleep Breath. 2013;17(3):943-9.

4. Tarasiuk A, Abdul-Hai A, Moser A, Freidman B, Tal A, Kapelushnik J. Sleep disruption and objective sleepiness in children with betathalassemia and congenital dyserythropoietic anemia..Arch Pediatr Adolesc Med. 2003 May;157(5):463-8.

Tablo 1. β-talasemi majorlü hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Talasemili hastalar (n=50)	Kontrol (n=47)	P değeri
Yaş (mean)	7.68±4.44	8,72±4,14	0.177
(median)	6 (1-17)	8 (3-17)	
Cinsiyet (erkek)	28 (%56)	24 (%51)	0.708
Aile eğitim düzeyi			
•Baba			0.828
Üniversite	5 (%10.0)	2 (%4.3)	
Lise	7 (%14.0)	13 (%27.7)	
İlköğretim	33 (%66.0)	30 (%63.8)	
Okuryazar değil	5 (%10.0)	2 (4.3)	
•Anne			0.408
Üniversite	3 (%6.0)	1 (%2.1)	
Lise	5 (%10.0)	10 (%21.3)	
İlköğretim	30 (%60.0)	23 (%48.9)	
Okuryazar değil	12 (%24.0)	13 (%27.7)	

Tablo 2. β-talasemi majör ve kontrol grubunun uyku süresi, uyku apne ve uyku alışkanlıkları anket skorları

	Talasemili hastalar (n=50)	Kontrol (n=47)	P değeri
•Toplam uyku süresi (saat)*	10.1±1.71 10 (5-16)	9.35±1.35 9 (6.5-12)	0.11
•Çocuk uyku apne anketi**	4 (0-10)	3 (0-11)	0.394
•Çocuk uyku alışkanlıkları anketi*	56.06±6.70 56 (40-71)	43.51±8.36 44 (26-63)	0.001
•Yaş aralığına göre			0.726
3-10 yaş	32 (%64)	30 (%63.7)	
10-17 yaş	18 (%36)	17 (%36.3)	
•Toplam uyku süresi (saat)**			
3-10 yaş	11 (7-16)	9.2 (6.5-12)	0.539
10-17 yaş	9.0 (5-12)	8.5 (7-11.5)	0.077
•Çocuk uyku apne anketi**			
3-10 yaş	3 (1-10)	3 (0-7)	0.346
10-17 yaş	4 (0-8)	3 (1-11)	0.987
•Çocuk uyku alışkanlıkları anketi***			
3-10 yaş	57.7±6.24	44.8±6.55	0.001
10-17 yaş	53.61±6.82	41.18±10.68	0.001

*Değerler mean ve median olarak verilmiştir.

**Değerler sadece median olarak verilmiştir.

***Değerler sadece mean olarak verilmiştir.

β-talasemi majör ve kontrol grubunun uyku süresi, uyku apne ve uyku alışkanlıkları anket skorları

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-35 Referans Numarası: 140

İDİYOPATİK HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM TANILI HASTALARIMIZIN TEDAVİ YANITLARI(STEROİD,İFN, İMATİNİB,OMALİZUMAB,MEPOLİZUMAB)

Murat Yıldırım[1], Selim Sayın[1], Melda Cömert[1], Bilge Uğur[1], Tuba Bulduk[1], Haydar Zengin[1], Meltem Aylı[1]

[1]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Özet: Çalışmamızda Polikliniğimize 2016 Kasım-2022 Ağustos tarihleri arasında Eozinofili nedeni ile başvuran 131 hastadan İHES tanısı alan 16 hastayı inceledik. Steroid Sürdürülebilir yanıt sağlamamıştır. Interferon etkisi hastalaramızda ortalama 3.8 hafta içinde başlamıştır. Interferon kullanan hastalarımızda Eozinofili sayısı kontrol altında olmasına rağmen vasküler komplikasyonlar gelişmeye devam etmiştir. İmatinib 100 mg/gün dozu ile 1.4 hafta gibi kısa bir sürede Eozinofil sayısını ve klinik semptomları kontrol altına almıştır. Mepoliziumab ve Omalizumab kullanan 2 hastamızda Eozinofil sayısı kontrol etmede fayda sağlansa da klinik semptomlarda gerileme olamamış 1 hastada semptomlar tedavi altında progrese olmuştur.

Giriş ve Amaç: Hipereozinofilik sendromlar Primer, Sekonder, İdiyopatik olarak temel olarak 3 başlık altında incelenmektedir. Çok farklı etyolojilerden kaynaklanmaları nedeni ile poliklinik şartlarında bu hastaların yönetimi oldukça zor olmaktadır.İdiyopaik HES tanısı temel olarak bir ekartasyon tanısı olması, biyopsi ile end organ hasaranın gösterilmesinin tanısal bir kriter olmasından dolayı İHES tanısı en hızlı şartlarda 1.5 aylık bir sürede konulabilmektedir. Bizde bu çalışmamızda bu hasta grubu ile ilgili klinik ve tedavi deneyimlerimizi paylaşmak istedik.

Yöntem: 2016 Kasım-2022 Ağustos tarihleri arasında Gülhane EAH Erişkin Hematoloji Polikliniği/Kliniğine başvuran/konsülte edilen 171 hastayı retrospektif olarak inceledik. Verilerine ulaşılamayan 40 hasta çalışma dışı bırakıldı. 131 hastadan İHES tanısı alan toplam 16 hastayı çalışmaya dahil ettik. Bu hastaların başlangıç eozinofili değerleri, Serum Triptaz, Serum IG E düzeyleri, başlangıç klinik bulguları ve end organ hasar durumları, tedavi yanıtlarını, yanıta alınma sürelerini, sağ kalım durumlarını inceledik.

Bulgular: 16 hastanın tamamı tanısal testlerinde beklendiği dönemde 1.basamakta steroid tedavisi aldı. Steroid tedavisine hastaların %75'i yanıt verdi ancak yanıtlar sürdürülebilir olmadı. 5 hasta 2.basamak tedavide steroid + hidroksiüre tedavisi aldı hastaların sadece 3'ünde klinik yanıt alınırken bu hastalarda da steroid kesilmesi ile beraber klinik semptomlar belirgin olarak artış gösterdi 2.veya 3. Basamakta 6 hasta interferon 10 hasta imatinib (100 mg) tedavisi aldı. İmatinib kullanan hastaların %80'i ve IFN kullanan hastaların %66'sında tam klinik yanıt elde edildi. 4. Hat tedavide Omalizumab ve Mepolizumab kullanan 2 hasta her iki ajana da yanıt vermedi.(Şekil-1). Organ/Sistem tutulumları açısından cilt(n:13 %81), GIS(n:10 %62), Akciğer(n:8 %50), Vasküler-Arter (n:6 %37.5), Venöz(n:5 %37.5), Kardiyak(n:2 %12.5), Kas(n:1 %6.25) tutulumları izlendi. Kardiyak tutulum ile seyreden 2 vaka eozinofil seviyeleri kontrol altında olmasına rağmen sistemik embolik komplikasyonlar(CVO, Pnömoni, ABY vb..) nedeni ile ilk 1. Yıl içerisinde kaybedildi. Çalışmada incelediğimiz hiçbir hastada sitogenetik anomali saptamadık ancak İmatinib kullanan hastalarda tam klinik ve hematolojik yanıtlar elde ettik. İmatinib 100 mg dozda oldukça etkiliydi ve klinik cevap oluşması 1.4 hafta gibi kısa bir sürede gerçekleşti. 2 hastada 100 mg/gün dozu ile yanıt alınamadı ve doz artışı yapıldı. IFN tedavisinde klinik ve hematolojik cevap ortalama 3.8 hafta içerisinde oluştu.(Şekil-3,4) Organ tutulumları açısından değerlendirildiğinde arter tutulumu olan ve kardiyak tutulumu olan vakalarda eozinofil sayısı daha zor kontrol altına alındı ve daha ağır bir klinik seyir oldu. Omalizumab ve Mepolizumab tedavisine yanıtsız hastalar her iki ajanı 3'er ay kullanmış ve bu hastaların 1'i sistemik embolik/trombotik komplikasyonlar nedeni ile vefat etmiştir. 1 hasta ise düşük doz 8 mg metil prednizolon bağımlı olarak halen takibimiz altındadır Başlangıç Eozinofili değeri klinik seyir ile ilişkiliydi. Eozinofil değeri>40.000 mm3 olan 2 hasta kardiyak ve arter tutulumu olan hastalardı.

Anahtar kelimeler: Hipereozinofilik Sendrom, İdiyopatik HES, İmatinib, İnterferon

Kaynaklar

1-Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012; 130:607.

2-Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 2009; 124:1319.

3-Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. Blood 2014; 123:3574.

4-Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127:2391.

5-Ma CA, Xi L, Cauff B, et al. Somatic STAT5b gain-of-function mutations in early onset nonclonal eosinophilia, urticaria, dermatitis, and diarrhea. Blood 2017; 129:650.

Sonuç: Steroid temel tedavi taşı olmakla beraber sürdürülebilir yanıtlar sağlamamaktadır. Çalışmamızda sitogenetik anomali saptanmamasına rağmen imatinib ve IFN'nin düşük dozlarda oldukça etkili olduğunu gördük.

	TANI ANINDA ORGAN/SİSTEM TUTULUMLARI	SAYI	%
1	CİLT	13	81,25
2	GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	10	62,5
3	AKCİĞER	8	50
4	VASKÜLER SİSTEM ARTER	6	37,5
	a-Periferik arteryel iskemi	2	33,33333
	b-CVO	4	66,66667
	c-Koroner Arter İskemi	3	50
5	VASKÜLER SİSTEM VENÖZ	5	31,25
	a-Tromboz	4	80
6	KARDİYAK(Endokard)	2	12,5
7	EKSTREMİTE KAS	1	6,25

Tedavi yanıtları

Tedavi Yanıtları	Sayı	%
1. Basamakta Steroid Kullanan Hasta Sayısı	16	100
Streroid Yanıtı Alınan Hasta Sayısı	12	75
2. Basamakta Steroid+HU Kullanan Hasta Sayısı	5	31,25
Streroid+HU Yanıtı Alınan Hasta Sayısı	3	60
2 veya 3.Basamkta IFN kullanan Hasta Sayısı	6	37,5
IFN Yanıtı Alınan Hasta Sayısı	4	66,66667
2 veya 3.Basamkta İmatinib kullanan Hasta Sayısı	10	62,5
İmatinib Yanıtı Alınan Hasta Sayısı	8	80
4.Basamakta Mepolizumab kullanan hasta sayısı	2	12,5
Mepolizumab Yanıtı Alınan Hasta Sayısı	0	0
5.Basamakta Omalizumab kullanan hasta sayısı	2	12,5
Omalizumab Yanıtı Alınan Hasta Sayısı	0	0
IFN-->İmatinib Geçiş Yapan Hasta sayısı	1	6,25

İlaç kullanım dozları

İlaç Kullanım Dozları	
İmatinib 100 mg	10
İmatinib 100-->400 mg	2
IFN_Peg-135	6
IFN_Peg-135-->180	2

Yanıt elde edilme süreleri

Yanıt Elde Edilme Süreleri	Ortalama (Hafta)
Steroid ile Eozinofili kontrol sağlanan hastalarda yanıt elde edilme süresi(<500mm3)	4.8
Steroid+HU ile Eozinofili kontrol sağlanan hastalarda yanıt elde edilme süresi(<500mm3)	2.9
İmatinib ile Eozinofili kontrol sağlanan hastalarda yanıt elde edilme süresi(<500mm3)	1.2
IFN ile Eozinofili kontrol sağlanan hastalarda yanıt elde edilme süresi(<500mm3)	3.4

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-40 Referans Numarası: 579

HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA COVİD-19 AŞILARININ ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Güldane Cengiz Seval[1], Meral Beksaç[1], Zeynep Ceren Karahan[2], Duygu Öcal[2], Gülay Korukluoğlu[3], Elif Gizem Aktaş[4], Enver Dablan[4], Selami Koçak Toprak[1], Pervin Topçuoğlu[1], Muhit Özcan[1], Sinem Civriz Bozdağ[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[3]T.C.. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

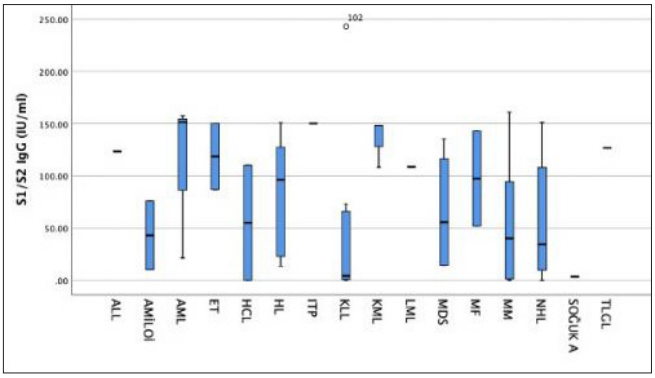
Giriş: Hematolojik kanseri olan hastalarda COVİD-19 enfeksiyon riski artmaktadır. COVİD-19'a karşı aşılanma özellikle bu hasta grubunda büyük önem taşımaktadır ancak aşıya karşı antikor yanıtını geliştirebilmeleri hala belirsizliğini korumaktadır. Biz bu çalışmamızda, merkezimizde iki doz CoronaVac (Sinovac Biotech) veya BNT162b2 (Pfizer/BionTech) aşılanan hematolojik kanserli hastalarımızın geliştirdikleri immün yanıtları geriye dönük olarak inceledik.

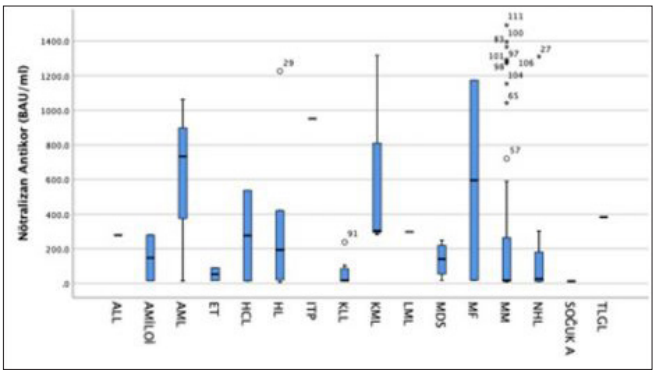
Hasta ve Yöntem: Çalışmamıza Mayıs 2021 ve Aralık 2021 tarihleri arasında iki doz COVİD-19 aşısı tamamlanmış olan 122 hasta dahil edildi. Kan örnekleri ikinci aşı dozundan sonra alındı. Daha önce COVİD geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Spike antikoruna karşı oluşan SARS-CoV2 S1/S2 IgG antikorlarına ELİSA kiti (DiaPro, Milan, İtalya) ile bakıldı ayrıca virüsün tamamına nötralizan antikor tayini hücre kültüründe yapıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 122 hastanın ikinci doz aşı sonrasında antikor tayini ortalama 63,5 gün (aralık:8-162 gün) içinde yapıldı. Hastaların cinsiyet dağılımı; 54 kadın (%44,3) ve 68 erkek (%55,7) olarak görüldü, yaş ortalamaları ise 60 yıl (aralık:22-89 yıl) idi. Hastaların %56,6'sı MM, %13,1'i NHL, %6,6 KLL ve %4,9'unu ise HL tanısı nedeniyle takip edilmekteydi. Örnek alınan hastaların %82,8'inin (n=101) CoronaVac aşısını tercih ettiği görüldü. Hastaların %62,3'ünde (n=76) SARS-CoV2 S1/S2 IgG antikoru gelişmiş olup ortalama IgG düzeyi 51,7 IU/ml (aralık:0-243 AU/ml) olarak bulundu. Hücre kültüründe bakılan nötralizan antikor ise %54,1 hastada tespit edildi ve ortalama antikor düzeyi 40,15 BAU/ml (aralık:6-1491,3 BAU/ml) olarak görüldü. S1/2 IgG antikoru ve virüse karşı gelişen nötralizan antikor arasında korelasyon bulundu; 60 hastada her iki test de pozitif olarak izlenirken sadece 22 hastada iki test sonuçları arasında uyumsuzluk görüldü (Kappa Coefficient: 0,632; p<0,001). BNT162b2 aşısı yaptıran 21 hastanın sadece 4'ünde aşı yanıtı gelişmediği saptanırken bu oran CoronaVac yaptıran hastalarda %51,2'ye yükseldiği görüldü (p=0,02). Hastalık tanılarına göre COVİD-19 seropozitifliği değerlendirildiğinde en az yanıtın %37,5 (n=5) ile KLL hastaları arasında oluştuğu görüldü, bu hastaların 3 tanesi tedavisiz takip edilirken 2'sinin ibrutinib kullandığı görüldü. Tanılara göre antikor dağılımları Figür-1 ve 2'de görülmektedir. Tedavisiz takip edilen 33 hastanın %3,9'unda antikor yanıtı görülmedi. Çalışmaya dahil edilen 69 MM tanılı hastanın 17'si Anti-CD38 monoklonal antikor içeren tedaviler kullanmaktaydı ve bu hastaların 12'sinin aşı sonrası antikor yanıtının olmadığı görüldü.

Tartışma: Çoğunluğunu CoronoVac aşısını tercih eden hematolojik kanserli hastaların oluşturduğu çalışma kohortumuzda 28 gün arayla yapılan iki doz aşı sonrası ortalama 2 ayda %50'nin üzerinde serolojik yanıt geliştiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: COVİD-19, BionTech, Sinovac, hematolojik kanserler





Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-41 Referans Numarası: 172

KRONİK LENFOSİT LÖSEMİDE NK HÜCRE REPERTUVARI

Cansu Melek Ayhan[1], Can Artuç[1], Durdu Dağlıoğlu[1], Doğukan Can Karagöz[1], İmren Tatlı[1], Tayfur Toptaş[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: KLL hücreleri, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücrelerinin tüm spektrumunun fenotipini ve işlevini etkiler, bunun sonucunda immün sistem disfonksiyonuna sebep olarak tümör destekleyici bir ortama yol açar. NK hücreler de bu hücrelerden biridir ve malignitelerle özellikle de hematolojik malignitelerle mücadelede güçlü antitümör efektör hücrelerdir. Yenilikçi ve güncel tedaviler T ve NK hücrelerin sayısının ve/veya aktivitesinin artırılarak tümör hücrelerine saldırmaları esasına dayanır. T hücrelerinin KLL'ye karşı savunmadaki ve KLL progresyonundaki ve immünoterapideki rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Ancak NK hücrelerinin rolü hakkında az şey bilinmektedir. Bu çalışmada NK hücre repertuvarındaki değişim incelenmiştir.

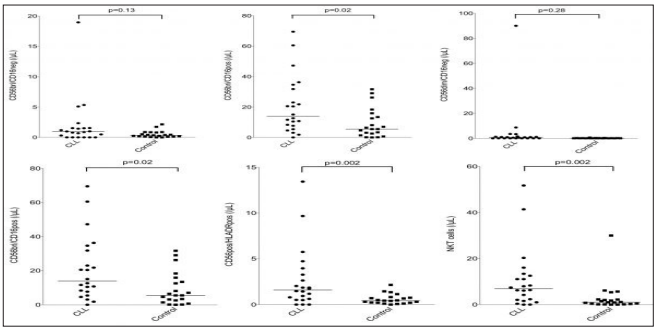
Amaç: Çalışmanın amacı kronik lenfositik lösemili hastalarda NK hücrelerinin sayısını ve NK hücre repertuvarını sağlıklı bireylerle karşılaştırmalı olarak akım sitometrik yöntemlerle inceleyerek, NK hücre repertuvarındaki değişimi göstermektir.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 30 KLL hastasından ve kontrol grubu olarak belirlenen 30 sağlıklı bireyden alınan kan örneklerinin incelenmesi planlandı. Bu süreçte dahil olma kriterleri 18 yaşından büyük olmak; hasta grubunda akım sitometriyle KLL tanısı almış olmak ve daha önce KLL tedavisi almamış olmak olarak belirlendi. Dışlama kriterleri olarak aktif ya da geçirilmiş malignitenin bulunması (hasta grubu için KLL ve dermatolojik maligniteler hariç), otoinflamatuvar hastalığın bulunması ve geçmiş KLL tedavi öyküsünün bulunması olarak belirlendi. 30 KLL hastası ve 30 kontrol grubu ile başlayan çalışma her iki gruptan üyelerin; vefat, alınan hikayede verilen yanlış bilgi sebebiyle dışlama, araştırmadan çıkmak istemesi vb. sebepler dolayısıyla 22 KLL hastası ve 21 kontrol grubu üyesiyle tamamlanmıştır. Alınan kan örnekleri BD Canto akım sitometri cihazında CD56bri/CD16neg, CD56bri/CD16pos, CD56dim/CD16pos, CD56dim/CD16neg, NKT, CD56pos/HLADRpos NK hücre sayıları belirlendi. Bulgular Graphpad prism v5.0 programında bağımsız örneklem T ve Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi.

Bulgular: 22 daha önce tedavi almamış KLL hastası ve 21 kontrol grubu üyesi arasında yapılan bu çalışmada, KLL hasta gruplarında bulunan erkek çoğunluğu (n=16, %72.7) nedeniyle kontrol grubu seçimlerinde de bu yönde (n=15, %71.4) bir tercih kullanılmıştır. KLL hastalarının geçmişe dönük araştırması yapılarak tanı anındaki ortanca WBC ($30.1x10^3$/ µL) ve ortanca lenfosit ($22.5x10^3$/ µL) sayılarına bakılmış; bu sayılar kontrol grubunun en yakın zamandaki ortanca WBC ($7.2x10^3$/ µL) ve ortanca lenfosit ($2.1x10^3$/ µL) ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların ve kontrol grubunun hepsinden alınan kan örnekleri akım sitometri ile incelenerek NK alt gruplarına bakılmış ve anlamlılık değerleri incelenmiştir. Bu değerler; CD56bri/CD16neg (p=0.125), CD56dim/CD16pos (p=0.04), CD56dim/CD16neg (p=0.28), CD56bri/CD16pos (p=0.02), CD56pos/HLADRpos (p=0.002) ve NKT (p=0.002) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda KLL hastalarında tüm NK hücre alt gruplarında niceliksel bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış baskın şekilde vücudun tümörle immün mücadelesinde en etkin NK hücreleri olan dendritik hücreler ve sitotoksik NK hücrelerde görülmektedir. Bu niceliksel artışın bir pozitif geri bildirim mekanizması olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, doğal öldürücü hücreler, t lenfositler



Şekil 1. KLL'li ve sağlıklı erişkinlerde NK hücre alt grupları

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-43 Referans Numarası: 105

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA TANI ANI NON-TROMBOTİK PORTAL VENÖZ BASINÇ ARTIŞI

İstemi Serin[1], Veysel Bilgehan Bezirhan[2], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH) anormal hematopoetik kök hücrenin klonal çoğalması ile karakterize ve polistemia vera (PV), primer myelofibroz (PMF), esansiyel trombositoz (ET), kronik myeloid lösemi (KML) ve sınıflandırılamayan myeloproliferatif hastalık alt tanılarını içine alan hastalık grubudur. Bunun bir sonucu olarak artan aşırı hücre üretiminin (eritrositoz, trombositoz, lökositoz) yarattığı kaos kan damarlarındaki çoğalan hücreye göre tromboz ya da obstrüksiyon ile karşımıza gelebilmektedir.

Amaç ve Yöntem: Araştırmamızda yeni tanı almış KMPH tanılı hastalarda, tanı anında portal ven basınç artışının varlığını ortaya koymayı amaçladık. Portal hipertansiyonda, portal venöz sistemin patofizyolojik hemodinamiğini yansıttığı ileri sürülen konjesyon indeksi, doppler ultrasonografi ile ölçülerek kayıt altına alınmıştır. Doppler ultrasonografide portal ven çapı (mm), portal ven akım hızı (cm/sn) ve konjesyon indeksi (cm x sn) değerlendirilmiş olup sağlıklı 30 katılımcının oluşturduğu kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmıştır. Verilerin analizleri Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 24.0 ile yapıldı.

Bulgular: Bu amaçla 34 PV, 16 ET, 2 PMF, 7 KML ve 3 Undifeansiye myeloproliferatif hastalık tanısı almış toplamda 62 hastaya doppler ultrasonografi gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %72.6'sı erkek %27.4'ü kadın cinsiyetine sahiptir. Hastaların konjesyon indeks değerleri ortalaması 0,06 (±0,02); kontrol grubundakilerin 0,05 (±0,01) olarak saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır (p: 0,026).

Tartışma: KMPH tanısı alan hastaların, tanı anından itibaren portal sistemde herhangi bir tromboz olmaksızın portal ven basıncında artış olduğunu düşündürmektedir. Bu sebeple KMPH tanısı alan hastaların tanının koyulduğu andan itibaren portal ven basınç artışı ve komplikasyonları açısından da ele alınmasının hastanın prognozu için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloproliferatif hastalık, non-sirotik portal hipertansiyon, venöz tromboz

Kaynaklar

1. Burkhardt R, Bartl R, Jäger K, Frisch B, Kettner G, Mahl G, et al. Chronic myeloproliferative disorders (CMPD). Pathol Res Pract. 1984 Nov;179(2):131-86.
2. Marin Oyarzún CP, Heller PG. Platelets as Mediators of Thromboinflammation in Chronic Myeloproliferative Neoplasms. Front Immunol. 2019 Jun 14;10:1373.
3. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood. (2017) 129:680–92.doi: 10.1182/blood-2016-10-695957
4. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. Semin Thromb Hemost. 2019 Sep;45(6):604-611.
5. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, et al. "Congestion index" of the portal vein. AJR Am J Roentgenol. 1986 Apr;146(4):735-9.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubu, dağılım

		n	%
Grup	Hasta	62	67,4
	Kontrol	30	32,6
	Toplam	92	100,0

		Hasta		Kontrol		p değeri
		n	%	n	%	
TANI	PV	34	54,8	0	0,0	
	ET	16	25,8	0	0,0	
	MF	2	3,2	0	0,0	
	KML	7	11,3	0	0,0	
	UNDİFERENSİYE	3	4,8	0	0,0	
CİNSİYET	Erkek	45	72,6	19	63,3	0,508
	Kadın	17	27,4	11	36,7	

Tablo 2. Konjesyon index farklılığı açısından yapılan istatistiksel analiz

		n	Ort.	ss	t	p
CONGESTION INDEX	Kontrol	30	0,0536	0,0141	-2,277	0,026
	Hasta	51	0,0622	0,0197		
PV AKIM HIZI (cm/sn)	Hasta	60	17,12	3,94	0,795	0,429
	Kontrol	30	16,47	3,01		
V çapı	Hasta	54	10,26	1,96	0,378	0,707
	Kontrol	30	10,10	1,63		
Yaş	Hasta	62	46,82	16,43	0,527	0,600
	Kontrol	30	44,87	17,24		

Tablo 3. Parametreler arasındaki korelasyon

GRUP=HASTA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. CONGESTION INDEX	1,000											
2. JAK-2 düzeyi	0,178	1,000										
3. PV AKIM HIZI (cm/sn)	0,036	0,021	1,000									
4. V çapı	,505**	0,023	,313*	1,000								
5. EPO	-0,156	0,015	-0,038	-0,181	1,000							
6. Yaş	0,052	0,172	-0,174	-0,077	-0,293	1,000						
7. Tanı yaşı	0,064	0,168	-0,187	-0,080	-0,249	,988**	1,000					
8. LDH	0,034	0,069	0,033	-0,080	-0,146	,281*	,290*	1,000				
9. WBC	0,161	0,070	0,034	-0,056	-0,117	0,010	0,047	,402**	1,000			
10. Neut	0,166	0,146	0,046	-0,031	-0,141	-0,013	0,013	,481**	,939**	1,000		
11. Plt	0,095	,450**	0,155	-0,143	-,425**	0,036	0,023	0,127	0,164	0,213	1,000	
12. Hgb	0,146	-0,141	-0,190	0,136	-0,099	-0,122	-0,132	-,431**	-,431**	-,391**	-,372**	1,000

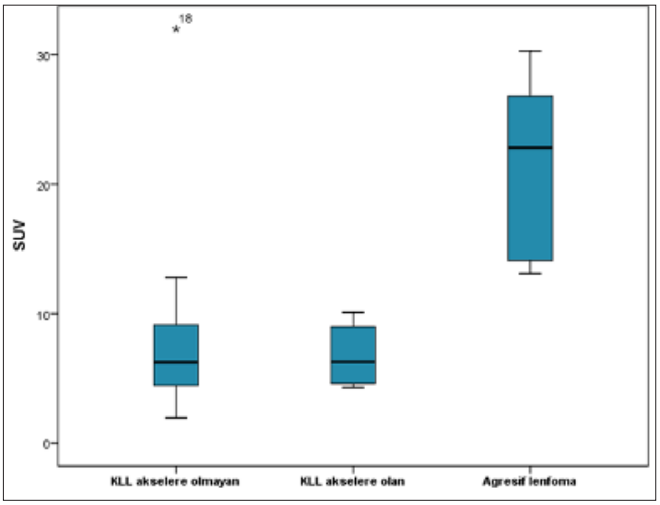
*p<0,05 **p<0,01

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda tek bir hekim tarafından tekrar yorumlandı. Biyopsi alınan dokuların SUVmaks değerleri değerlendirildi. Richter dönüşümünün göstergesi olarak sınır SUVmaks değeri önceki çalışmalar esas alınarak 10 kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 39 hasta dahil edildi. Dört hastanın farklı zamanlarda çekilmiş 2 PET/BT'si, 1 hastanın 3 PET/BT'si, 1 hastanın ise 4 PET/BT'si olduğu için 48 adet PET/BT, bu görüntülere istinaden yapılan 48 biyopsi ve doku tanısı mevcuttu. Bu hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir. Genel takip süresi medyan 41,7 ay idi. Biyopsilerin dağılımının küçük lenfositik lenfoma (SLL) (akselere olmayan, 26 hasta), SLL (akselere olan, 9 hasta) ve RD (9 hasta) şeklinde olduğu görüldü. Bu tanıların medyan SUVmaks değerleri sırasıyla 6,25; 5,25 ve 19,3 olarak bulundu (Şekil-1). Bir hasta antrakoz tanısı aldı. Malignite tanısı alan 2 hastadan biri maltoma iken diğer hastada farklı zamanlarda iki farklı malignite tespit edildi (EBV ile ilişkili LPH, tendon kılıfı berrak hücreli sarkomu). RD hastalarının SLL hastalarına oranla PET/BT sonrası GS'lerinin belirgin daha az olduğu saptandı. Şekil 2'de, SUVmaks > 10 olan grupta GS'nin daha az olduğu görülmektedir. Medyan GS SUVmaks > 10 olan grupta 10 ay (95% CI: 2-18); SUVmaks ≤ 10 olan grupta ise 28 ay (95% CI: 7,4-48) olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,144). SLL tanısı olan hastaların SUVmaks eşik değeri 10 olarak alındığında, GS arasında fark bulunmamıştır (p=0,81). SUVmaks > 10 olan hastaların serum LDH değerleri, SUVmaks ≤10 olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bir hasta dışında tüm RD hastalarında SUVmaks > 10 bulundu. Bu hastaların SUVmaks değerleri SLL tanısı almış hastalara oranla oldukça yüksekti (Tablo-2,3). SUVmaks 5 ve 10 değerleri akselere olan ve akselere olmayan SLL hastalarını ayırt etmekte yeterli bulunmadı**.** Takip süresince 39 hastanın 21'inin kaybedildiği, 18'inin ise yaşamakta olduğu görüldü.

Sonuç: KLL'de PET/BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Çalışmamızda en sık PET/BT isteme nedeni RD ve ikinci malignite şüphesiydi. Otuz dokuz hastanın 5 tanesi PET/BT sırasında ve 1 ay öncesinde tedavi almaktaydı. Bu hastalardan sadece bir tanesi ibrutinib kullanmaktaydı. Bu hastanın SUVmaks değeri 9,14 tanısı ise antrakozdu. SUVmaks ≤ 10 değerinin yüksek oranda RD'yi dışladığı, SLL akselere olan ve olmayan formu ise iyi ayırt edemediği görüldü. PET/BT'nin akselere form SLL olgularını belirlemedeki rolü net olmamakla birlikte SUVmaks değerlerinin bu durumda daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda SUVmaks eşik değerinin 5 alınması da SLL akselere olan ve olmayan formu ayırt edememiştir. SUVmaks > 10 olan grupta RD ve bazı SLL hastaları dışında EBV ile ilişkili LPH, tendon kılıfının berrak hücreli sarkomu, mide maltoması tanılarının da olduğu görüldü. Hastaların LDH değerlerinin, SUVmaks > 10 olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: KLL, PET/BT, Richter Dönüşümü, SUVmaks



Şekil 1. Tanılara Göre SUVmaks Değerlerinin Dağılımı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-44 Referans Numarası: 531

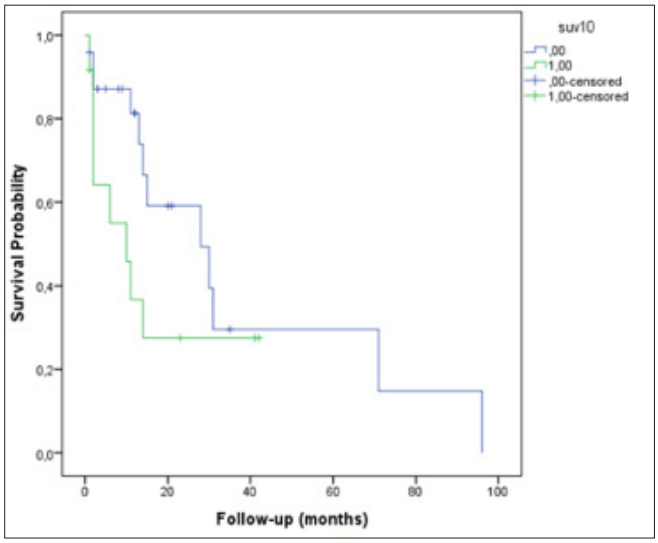
KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ'DE POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ BULGULARININ KLİNİK KARARLARA ETKİSİ

Alican Karakoç[1], Kübra Nur Toplutaş[2], Umut Yılmaz[3], Tuba Özkan[3], Selin Küçükyurt[3], Deniz Özmen[3], Tuğrul Elverdi[3], Ayşe Salihoğlu[3], Ahmet Emre Eşkazan[3], Muhlis Cem Ar[3], Şeniz Öngören[3], Zafer Başlar[3], Teoman Soysal[3]

[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
[3]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL); erişkin çağın en sık lösemisidir. KLL yavaş seyirli bir hastalık olduğu için 18F-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT) ile FDG tutulumunda belirgin artış beklenmemektedir. KLL'de PET/BT sıklıkla agresif histolojiye dönüşüm (Richter dönüşümü, RD) ve ikinci malignite ortaya konmasında kullanılmaktadır.

Amaç ve Yöntem: Çalışmada, PET/BT ile görüntüleme yapılan KLL hastalarında Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değeri (SUVmaks) ile histopatolojik tanılar, klinik bulgular ve genel sağkalım (GS) arasında bağlantı olup olmadığını ortaya koymak amaçlandı. Ocak 2009-Eylül 2019 tarihleri arasında KLL tanısı almış, takip edilmekte olan 302 hasta dosyası geriye dönük olarak incelendi. PET/BT çekilen ve bu PET/BT'ler esas alınarak 3 ay içinde biyopsi yapılmış 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait bilgiler geriye dönük olarak incelendi. PET/BT görüntülemeleri fakültemiz



Şekil 2. SUVmaks ≤ 10 ve SUVmax > 10 Olan Hastaların Genel Sağkalımlarının Kaplan-Meier eğrisi (Yeşil Çizgi: SUVmax > 10, Mavi Çizgi: SUvmax ≤ 10)(36 Hasta)

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri, Evreleri, Tanı Anında ve PET/BT Sırasında Laboratuvar Değerleri ve Klinik Durumları

		Min-Max	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Cinsiyeti	Kadın			17 43,6%
	Erkek			22 56,4%
Tanı Anında Yaş		39,0 - 89,0	63,0	61,4 ± 11,4
Tanı Anında Lenfosit Sayısı		1800,0 - 160000	6610	33403 ± 48943
Tanı Anında Lenfosit Sayısı	≤30000			24 80,0%
	>30000			8 20,0%
Tanı Anında Beta-2 Mikroglobulin (ng/ml)		1470,0 - 11130	3710	4663 ± 2502
Tanı Anında Beta-2 Mikroglobin	Normal			3 11,5%
	Yüksek			23 88,5%
Tanı Anında İmmünglobulin Düzeylerinde Düşüklük	Var			11 42,3 %
	Yok			15 57,7%
PET Sırasında Yaş		42,0 - 89,0	65,0	64,7 ± 11,5
Tedavi-Pet Arası Süre (ay)		0 - 44,5	8,0	13,9 ± 15,2
PET Sırasında LDH (IU/L)		124,0 - 2141,0	309,0	375,4 ± 337,4
PET Sırasında LDH	Normal			19 51,4%
	Yüksek			18 48,6%
PET Sırasında Ca (mg/dl)		7,2 - 15,4	9,3	9,4 ± 1,2
PET Sırasında Ca	Normal			34 89,5%
	Yüksek			4 10,5%
Biyopsi Yapılan Lenf Nodunun SUVmax Değeri		2,0 - 32,0	8,4	9,9 ± 7,5
Biyopsi Yapılan Lenf Nodu Boyutu (cm)		1,2 - 11,5	3,0	3,5 ± 2,2
Tanı Anında Modifiye Rai Evresi	Düşük			2 6,1%
	Orta			20 60,6%
	Yüksek			11 33,3%
Tanı Anında Binet Evresi	A			2 6,1%
	B			22 66,7%
	C			9 27,3%
Örnekleme Öncesinde ve Sonrası 3.ay FISH del17p	Negatif			17 70,8%
	Pozitif			7 29,2%
PET Öncesi Son 1 Ayda Tedavi	(-)			34 87,2%
	(+)			5 12,8%
PET Sırasında B Semptomu	(-)			16 44,4%
	(+)			20 55,6%

Tablo 2. Agresif Form Lenfoma-SLL'nin (akselere form) SUVmaks'larının Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤10 Biyopsi Sayısı		LN SUV Max >10 Biyopsi Sayısı		p
Agresif Form Lenfoma	1	11,1%	8	88,9%	0,003 *
KLL/SLL (akselere form)	8	88,9%	1	11,1%	

Tablo 3. Agresif Form Lenfoma-SLL'nin (akselere olmayan form) SUVmaks'larının Karşılaştırılması

	LN SUV Max ≤10 Biyopsi Sayısı		LN SUV Max >10 Biyopsi Sayısı		p
Agresif Form Lenfoma	1	4,8%	8	57,1%	0,001 *
KLL/SLL (akselere olmayan)	20	95,2%	6	42,9%	

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-45 Referans Numarası: 157

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ TEDAVİSİZ REMİSYON KONUSUNDAKİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Cemre Gönenç Arslan[1], Eren Gündüz[1,2], Beyhan Durak Aras [3], Hava Üsküdar Teke[1,2], Neslihan Andıç[1,2], Filiz Yavaşoğlu[1,2], Nur Oğuz Davutoğlu[1,2], Fatih Yaman[1,2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid öncül hücrelerin anormal klonal çoğalması ile kendini gösteren bir kök hücre hastalığıdır ve erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturur. Tirozin kinaz inhibitörleri(TKİ)'nin KML tedavisinde etkin kullanımı ile KML hastalarının sağkalım oranları genel popülasyona yakın hale gelmiştir. KML hastalarının TKİ ile ömür boyu tedavi edilmesi önerilse de; günümüzde bu tedavi yaklaşımı sorgulanmaya başlamış ve tedavisiz remisyon KML'de tedavi hedefleri arasına girmiştir. Tedavisiz remisyon çalışma sonuçlarının günlük hayatta uygulanabilmesi için hastanın bu konudaki yaklaşımı çok önemlidir. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen KML hastalarının tedavisiz remisyon konusundaki yaklaşımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya ESOGÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda kronik faz KML tanısıyla takip edilen 18 yaş ve üzeri,en az 3 aydır bir TKİ kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma bir anket çalışması olup hastalara yöneltilen sorular Tablo-1'de verilmiştir. Hastaların klinik ve laboratuar verileri hasta dosyaları ve hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmadaki 50 (24 kadın, 26 erkek) hastanın ortalama yaşı 50,58 olarak hesaplandı. Hastaların 34'ünün(%68)en son kullandığı TKİ imatinib,7'sinin(%14)dasatinib,8'inin(%16)nilotinib,1'inin(%2)bosutinib idi. Sekiz (%16)hastanın TKİ aksatma öyküsü mevcuttu. Yirmi bir (%42) hasta tedaviden çok memnun, 28 (%56)hasta memnun, 1(%2) hasta tedavi memnuniyeti hakkında kararsız idi. Altı (%12) hastanın tedaviyi bırakmayı düşündüğü, 36(%72) hastanın ise tedaviyi bırakmayı hiç düşünmediği saptandı.Doktorunun uygun bulması halinde 33(%66)hasta tedaviyi bırakabileceğini,7'si(%14)bırakmayacağını,10'u(%20)kararsız olduğunu belirtti. Tedaviyi bırakmak isteyenlerden 10(%31) hasta yan etkiler,1(%3,1) hasta ilaca zor ulaşım,3(%9,4) hasta kullanım güçlüğü,1(%3,1) hasta sosyal güvence sorunu,1(%3,1) hasta uyum sorunu,7 (%21,9) hasta çoklu ilaç kullanımı, 2(%6,3) hasta iş ortamı,2(%6,3) hasta ev ortamı nedeniyle tedaviyi bırakmak istediğini belirtti.Tedaviye devam etmek isteyenlerin 3'ü(%33,3)hastalığın tekrarlama riski nedeniyle, 2'si(%22,2)ilacı etkili bulduğundan,2'si(%22,2)ilacı güvenilir bulduğundan,2'si(%22,2)ilaçtan memnun olduğu için,2'si(%22,2)doktor tavsiye ettiği için tedaviye devam edeceğini belirtti. KML'de tedavinin kesilebileceğini gösteren çalışmaları bilen hasta sayısı 10(%20) idi. Hastaların 32'si (%64) hastalığın tekrarlamaması halinde,8'i (%16)aynı ilacı tekrar kullanabilirse,35'i(%70)doktor tavsiye ederse,17'si(%34)hayati risk olmazsa,4'ü(%8)ailesi desteklerse,1'i(%2) gebelik planlaması durumunda ve 11'i(%22)hastalığını tekrar düzeltecek ilaçlar varsa tedaviyi bırakabileceğini ifade etti. Üç (%6) hasta tekrarlama riskine rağmen ilacı bırakabileceğini belirtti.İlacı bıraktıktan sonra kontrollerin sıklaşmasının 24(%48)hastanın kararını etkilediği görüldü.Bırakılan ilaca tekrar başlanması halinde hastalıkta tekrar düzelme olmasının 29(%58)hastanın kararını etkilediği saptandı.

Tartışma: Tedavisiz remisyon konusundaki hasta yaklaşımıyla ilgili çok az çalışma vardır.TKİ kesilme çalışmalarının sonuçları kadar hastaların ilacı bırakmaya istekli olması da önemlidir.Biz de bu çalışma ile hastalarımızın tedaviyi bırakma konusundaki yaklaşımlarını değerlendirdik.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, tirozin kinaz inhibitörleri, tedavisiz remisyon

Kaynaklar

1- https://www.thd.org.tr

2- Lou J, Huang J, Wang Z, Wen B, Tu C, Huang W, Zhai Z, Du X. Chronic myeloid leukemia patients and treatment-free remission attitudes: a multicenter survey. Patient Prefer Adherence. 2018 Jun 15;12:1025-1032. doi: 10.2147/PPA.S163393. PMID: 29942119; PMCID: PMC6007199.

3- Flynn KE, Myers JM, D'Souza A, Schiffer CA, Thompson JE, Atallah E. Exploring Patient Decision Making Regarding Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. Oncologist. 2019 Sep;24(9):1253-1258. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0831. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30944185; PMCID: PMC6738285.

4- Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, Gale RP. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia. J Cancer Res Clin Oncol. 2016 Jul;142(7):1539-47. doi: 10.1007/s00432-016-2159-7. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27085529.

5- Tromp VNMF, Timmers L, Koningen L, Janssen JJWM, Westerweel PE, Geelen IGP, de Jong J, Beckeringh JJ, Boons CCLM, Hugtenburg JG. Tyrosine kinase inhibitor treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia: patient views. Leuk Lymphoma. 2021 Mar;62(3):649-658. doi: 10.1080/10428194.2020.1839655. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33153332.

6- Goldberg S, Hamarman S. Patients with Chronic Myelogenous Leukemia May Not Want to Discontinue Tyrosine Kinase ınhibitor Therapy. Blood. 2015;126(23):1584.

Tablo 1. Anket soruları

1-Tedavinizden memnun musunuz ?
2-Tedaviyi bırakmayı hiç düşündünüz mü ?
3-Doktorunuz tarafından uygun bulunması halinde ilacınızı bırakmayı düşünür müsünüz ?
4-Tedaviyi bırakmak isteme nedeniniz nedir ?
5-Tedaviye devam etmek isteme nedeniniz nedir ?
6-KML'de tedavinin kesilebileceğini gösteren çalışmalar olduğunu biliyor musunuz ?
7-Hangi koşulların sağlanması durumunda tedaviyi bırakmayı düşünürsünüz ?
8-Tekrarlama riski varlığına rağmen ilacı bırakmayı düşünür müsünüz ?
9-İlacı bıraktıktan sonra kontrollerinizin sıklaşacak olması kararınızı etkiler mi ?
10-Bıraktığınız ilaca tekrar başlanması durumunda hastaların hemen hepsinde tekrar düzelme olması kararınızı etkiler mi ?

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-47 Referans Numarası: 41

MARJİNAL ZON LENFOMA HASTALARININ KLİNİK VE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Burak Karakaya[1], Boran Yavuz[2], Aylin Fatma Karataş[2], Elçin Erdoğan Yücel[2], Ömer Şekerci[2], Merve Kakcı[2], İnci Alacacıoğlu[2], Güner Hayri Özsan[2], Fatih Demirkan[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Marjinal zon Lenfomalar (MZL) Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında yaptığı sınıflamaya göre marjinal zon lenfomalar 3 alt gruba ayrılmaktadır: Ekstranodal MZL (MALT Lenfoma) (%50–70), Splenik MZL(%20) ve nodal MZL (%10). MZL'ler tüm non-hodgkin lenfomalar arasında %7 sıklıkta izlenmektedir. Hastalığın insidansı diğer kanserlere benzer şekilde yaşla beraber katlanarak artış göstermektedir. Özellikle Ekstranodal MZL'lerin seyri indolendir. Hastalık yaşam süresini etkilemesine rağmen medyan sağ kalım 10 yılı aşmaktadır. Retrospektif bu çalışmada MZL hastalarının klinik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01/01/2010 – 31/06/2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Hematoloji Polikliniğine başvuran marjinal zon lenfoma tanılı 111 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, görüntüleme sonuçları ve laboratuar verileri geriye dönük olarak hastane elektronik dosya sisteminde tarandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 58'i (%52.3) kadın, 53'ü (%47.7) erkek cinsiyetteydi. Çalışmaya alınan hastaların 65'i (%58.6) MALT lenfoma, 25'i (%25) nodal MZL, 21'i (%18.9) splenik MZL tanılıydı. Hastaların 46'sı (%41.4) kemoterapi, 18'i (%16.2) cerrahi eksizyon, 8'i (%7.2) antibiyoterapi, 6'sı (%5.4) kemoterapi+cerrahi eksizyon, 5'i (%4.5) kemoterapi+radyoterapi, 3'ü (%2.7) radyoterapi, 3'ü (%2.7) kemoterapi+ibrutinib, 2'si (%1.8) tek ajan rituksimab, 2'si (%1.8) kemoterapi+okit, 2'si (%1.8) kemoterapi+radyoterapi+ibrutinib ile izlendi; 16 (%14.4) hastaysa tedavisiz izlendi.

İlk sıra tedavilere bakıldığında hastaların 37'i (%33.3) R-CHOP-like rejim, 20'si (%18) cerrahi eksizyon, 9'u (%8.1) R-Bendamustin, 9'u (%8.1) CHOP-like rejim, 8'i (%7.2) antibiyoterapi, 5'i (%4.5) radyoterapi, 4'ü (%3.6) cerrahi eksizyon+CHOP-like rejim, 3'ü (%2.7) tek ajan rituksimab, 1'i (%0.9) R-Klorambusil kemoterapisi ile izlenmiştir. Birinci sıra tedaviler sonrası hastaların 65'i (%58.6) CR, 23'ü (%20.7) PR, 18'i (%16.2) SD, 5'i (%4.5) PD ile izlendi.

Birinci sıra tedavi sonrası hastaların 23'ünde (%20.7) nüks hastalık, 4'ünde (%3.6) refrakter hastalık ve 4'ünde (%3.6) tedavi intoleransı (1 hastada rituksimaba bağlı anafilaksi, 3 hastada derin sitopeniler ve nötropenik ateşe bağlı sepsis) saptandı. Tedavi intoleransı olan 3 hasta ve nüks hastalık görülen 2 hasta palyatif izleme, 1 hasta tedavisiz takibe alındı. Tedavi refrakter olan 1 hasta ise ikinci sıra tedavi alamadan exitus oldu.

Hastaların 21'ine 2. kür tedavi verildi. İkinci sıra tedavi alan 21 hastanın 7'si (%6.3) R-CHOP-like rejim, 5'i (%4.5) ibrutinib ve 2'si (%1.8) R-Benda rejimi aldı. Yedi (%6.3) hastaya Salvage-KİT planlandı ancak 4 hastadan yeterli hücre toplanamadığı için mobilizasyon yapılamadı. Salvage-KİT planlanan hastalardan 5'i R-ESHAP'la 2'si R-DHAP'la mobilizasyon denendi. Hastalardan 1'i R-DHAP ve 1'i R-ESHAP alan toplamda 2'sine reinfüzyon yapılabildi.

Çalışmamızda medyan sağ kalım 84 ay (3-200) olarak bulunmuştur. Hastaların 22'si (%19.8) izlemde ex olurken bu hastaların 5'i (%22.7) primer hastalık progresyonu, 2'si (%9.1) agresif lenfoma transformasyonu, 9'u (%40.9) lenfoma dışı sebeplerden ex olmuş olup 6 (%27.3) hastanın veri yetersizliğinden ötürü ölüm sebebi bilinmemektedir.

Sonuç: Marjinal zon lenfoma indolen seyirli bir lenfoma türü olmasına rağmen relaps refrakter seyredebilmekte, agresif lenfoma transformasyonu gösterebilmekte ve mortal seyredebilmektedir.

Anahtar kelimeler: non-hodgkin lenfoma, marjinal zon lenfoma

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

		TÜM MZL	EMZL (n=65)	SMZL (n=21)	NMZL (n=25)
Yaş		57.95±12.5	56.5±12.9	55.6±11.2	63.7±11.3
	65 yaş ve üstü	37 (%33.3)	19 (%29.2)	5 (%23.8)	13 (%52)
	65 yaş altı	74 (%66.7)	46 (%70.8)	16 (%76.2)	12 (%48)
Cinsiyet	Erkek	53 (%47.7)	29 (%44.6)	8 (%38.1)	16 (%64)
	Kadın	58 (%52.3)	36 (%55.4)	13 (%61.9)	9 (%36)
Evre	1	38 (%34.2)	30 (%46.2)	5 (%23.8)	3 (%23)
	2	17 (%15.3)	15 (%23.1)	1 (%4.8)	1 (%4)
	3	5 (%4.5)	4 (%6.2)	-	1 (%4)
	4	51 (%45.9)	16 (%24.6)	15 (%71.4)	20 (%80)
ECOG	0	83 (%74.8)	51 (%78.5)	18 (%85.7)	14 (%56)
	1	20 (%18)	11 (%16.9)	2 (%9.5)	7 (%28)
	2	7 (%6.3)	3 (%4.6)	1 (%4.8)	3 (%12)
	3	-	-	-	-
	4	1 (%0.9)	-	-	1 (%4)
Kemik iliği tutulumu	Var	44 (%44.4)	12 (%21.4)	14 (%66.7)	18 (%81.8)
	Yok	55 (%55.6)	44 (%78.6)	7 (%33.3)	4 (%18.2)
B semptomu	Var	17 (%15.3)	6 (%9.2)	2 (%9.5)	9 (%36)
	Yok	94 (%84.7)	59 (%90.8)	19 (%90.5)	16 (%64)
Kitlesel hastalık (>5cm)	Var	9 (%8.1)	7 (%10.8)	-	2 (%8)
	Yok	102 (%91.9)	58 (%89.2)	21	23 (%92)

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-51 Referans Numarası: 410

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE ENDOTEL AKTİVASYONU VE STRES İNDEKSİNİN (EASIX) MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Ufuk Demirci[1], Elif G. Ümit[1], Erge Aslan[2], Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Endotel Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX) skoru (laktat dehidrojenaz [LDH; U/L] X kreatinin [mg/dL]/trombosit [10^9 hücre/L]), endotel hasarının bir belirteci olarak ortaya çıkmıştır. Akut graft-versus-host hastalığı ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromunu (SOS) tahmin etmek için kullanılmaktadır. Literatürde endotel hasarı ile ilişkisi ve kullanılan parametreler nedeniyle Miyelodisplastik Sendrom (MDS), Multple Myeloma (MM), COVID-19 enfeksiyonunda mortalite riskini öngörebileceği gösterilmiştir (1,2,3). Ayrıca, C reaktif proteinin (CRP) eklenmesiyle oluşturulan modifiye EASIX skorunun CAR-T sonrası sitokin salınım sendromu için prediktif skor olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (4).

Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında genetik çeşitliliğin netleştirilmesiyle oluşturulan yeni tanımlar ve tedavi yönetimleri ile sağkalım artmaktadır. Ancak erken dönemde mortalitede önemli bir yere sahip olan ve endotel disfonksiyonu ile doğrudan ilişkili olan hiperlökositoz, kanama ve sepsis gibi nedenler önemli sorun olmaya devam etmektedir.

AML'de erken mortaliteyi açısından EASIX ve modifiye EASIX skorlarının akut dönemde endotel disfonksiyonuna bağlı komplikasyonları öngörme açısından anlamlı olabileceğini varsaydık. Endotel hasarı ile ilişkili olan protrombin zamanı ve albümin değerinin de bu skorlamada yeri olabileceğini düşündük.

Yöntem: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bölümünde tanı alan ve izlenen AML hastaları geriye dönük olarak tarandı. Tedavi ve izlem açısından daha homojen bir grup elde edilebilmesi adına çalışmaya sadece 18 yaş üzerinde olup 70 yaş ve altındaki 7+3 kemoterapi şeması uygulanan hastalar alındı. Tedavi ve takibi farklı olduğu için AML M3 hastaları çalışma dışı bırakıldı. Hastaların EASIX, modifiye EASIX ve sepsis modifiye EASIX (LDHxKreatininxPZ/TrombositXAlbumin) değerleri tanı anında (Ea0, mEa0, sEa0) ve remisyon indüksiyon tedavisi sonunda 4. hafta bitiminde (Ea1, mEa1, sEa1) olmak üzere hesaplandı. İlk 6 ayda içerisinde görülen ölümler (remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri süresi göz önünde tutuldu) erken mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların sağkalımları ve erken mortalite oranları her 3 skorlama ile karşılaştırıldı.

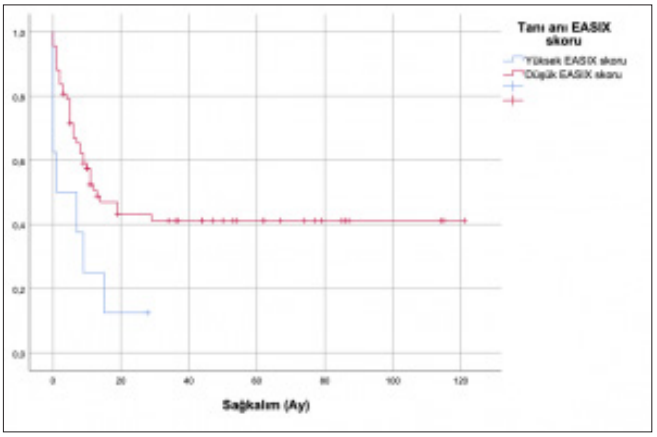
Sonuçlar: 75 hasta çalışmaya alındı. 39 hasta kadındı. Ortalama yaş 49.05 (19-68) ve hastaların 31 sağdı. Hastaların hem tanı anındaki hem de 4. haftanın sonunda bakılan EASIX, mEASIX ve sEASIX skorlamaları mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili saptandı (Figür 1-6). 17 (%22,7) hastanın tanı aldıktan 6 ay içinde öldüğü görüldü. Yine benzer şekilde, skorlamaların erken mortalite ile ilişkisine bakıldığında hem tanı anında hem de 4. hafta sonunda bakılan 3 skorun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo. 1).

Tartışma: Tanıda ve indüksiyon tedavisi sonrasında bakılan 3 skorlamanın da sağkalım ve erken mortalite açısından AML hastalarında anlamlı olması bu skorlamaların her iki durum için de hastalarda öngörücü olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Ancak komorbidite, genetik risk faktörleri gibi çoklu risk faktörlerinin mortalite için önemli olduğu göz önünde tutularak bu skorlamaların sadece yardımcı birer faktör olabileceği düşünülmektedir. Tüm skorlamalar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da erken mortalite toplam hasta popülasyonda 17 hastada görülmektedir. Hasta popülasyonu daha fazla olan çalışmalarda değerlendirilebilir.

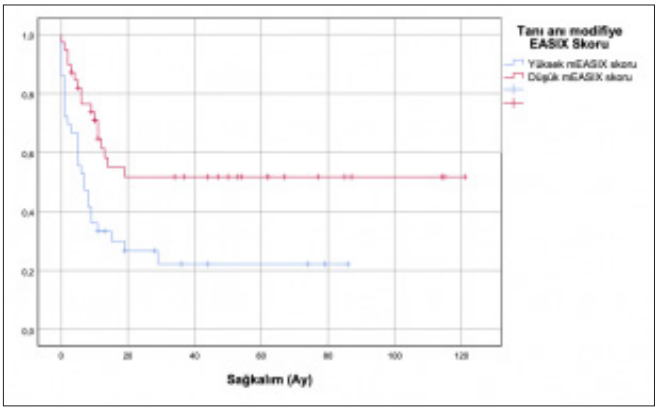
Anahtar kelimeler: EASIX Akut Myeloid Lösemi Sağkalım

Kaynaklar

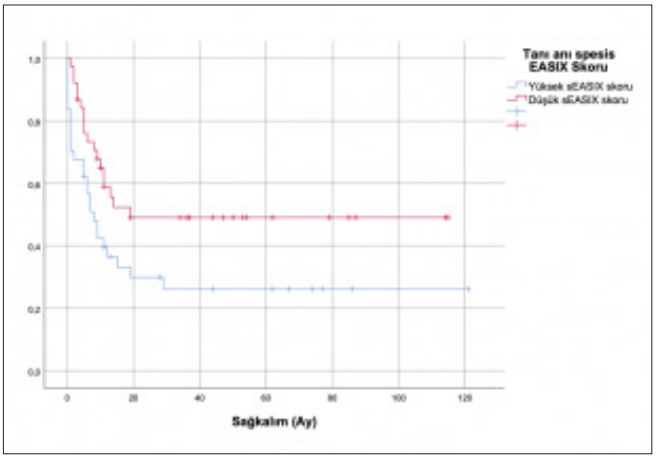
1. Merz A, Germing U, Kobbe G, and et al. EASIX for prediction of survival in lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood Cancer J. 2019 Nov 11;9(11):85.
2. Song GY, Jung SH, Kim K, and et al. Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with multiple myeloma. BMC Cancer. 2020 Aug 24;20(1):803.
3. Luft T, Benner A, Terzer T, and et al. EASIX and mortality after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020 Mar;55(3):553-561.
4. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR, and et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. Blood Adv. 2021 Sep 14;5(17):3397-3406.



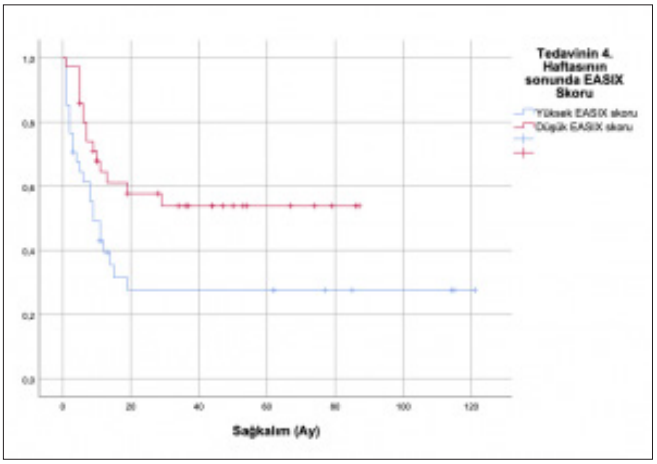
Tanı anında EASIX skoru yüksek ve düşük olan gruplarda sağkalım farkı



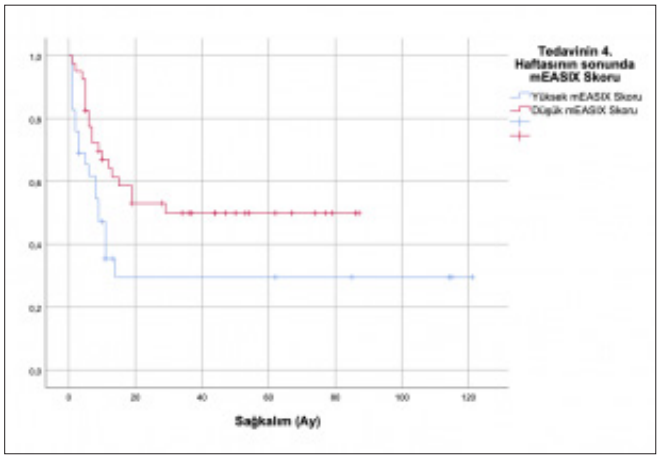
Tanı anında mEASIX skoru yüksek ve düşük olan gruplarda sağkalım farkı



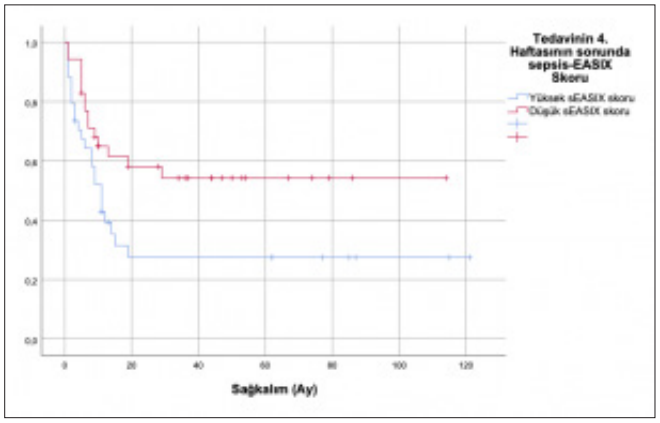
Tanı anında sEASIX skoru yüksek ve düşük olan gruplarda sağkalım farkı



4. hafta sonunda EASIX skoru yüksek ve düşük olan gruplarda sağkalım farkı



4. hafta sonunda mEASIX skoru yüksek ve düşük olan gruplarda sağkalım farkı



4. hafta sonunda sEASIX skoru yüksek ve düşük olan gruplarda sağkalım farkı

Tablo 1.

	EASIX	*EASIX*	*mEASIX*	*mEASIX*	*sEASIX*	*sEASIX*
	Tanı	4. hafta sonunda	Tanı	4. hafta sonunda	Tanı	4. hafta sonunda
Mortalite	p 0.021	p 0.017	p 0.004	p 0.029	p 0.028	p 0.028
Erken Mortalite	p 0.010	p 0.005	p 0.000	p 0.000	p 0.003	p 0.004

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-52 Referans Numarası: 448

İLERİ YAŞ AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA EL KAVRAMA GÜCÜ TEDAVİ KOMPLİKASYONU VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİLİDİR

Buse Ekici[1], Ufuk Demirci[2], Elif Ümit[2], Ahmet Muzaffer Demir[2]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İskelet kası rezervi gerek nicelik, gerek ise de niteliksel olarak değerlendirilebilir. Niceliksel değerlendirme görüntüleme yöntemleri ile (ultrasonografi ve tomografi) yapılır iken, kasın fonksiyonel kapasitesi ve gücü hakkında yeterli bilgi veremediği düşünülerek kas gücü ölçümünün kas rezervini daha iyi yansıttığı düşünülmektedir (1,2,3). Çalışmamızda 60 yaş üzeri akut myeloid lösemi (AML) tanısı konulan hastalarda el kavrama gücü analizi ile hastalık değerlendirme süreci ve ilgili parametrelere etkisini araştırmayı hedefledik.

Metod: 60 yaş üzerinde olup, Dünya Sağlık Örgütü tanı kriterlerine göre AML tanısı konulan hastalara tedavi öncesi ve ilk tedavi bitiminde tekrar edilmek üzere el kavrama gücü aparatı ile kullandığı (dominant) el ile peşpeşe 3 ölçüm yapılıp en yüksek ölçüm kaydedildi. Hastanın performans değerlendirmeleri ve takip verileri dosyalarından kaydedildi.

Bulgular ve Tartışma: Çalışmaya alınan 50 hastanın yaş ortalaması 73.06 idi, 22'si kadın, 28'si erkek olan hastaların 18'i yalnızca hipometileyici ajan (HMA), 16'sı HMA ve venetoklaks kombinasyonu ve 16'sı ise yoğun kemoterapi tedavisi aldığı görüldü. Hastalara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Kas ölçümleri açısından kadın ve erkek hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayında yapılan ikinci ölçümlerinde sarkopeni varlığının derinleştiği gözlendi. Narkotik analjezik kullanımının hem kadın hem erkek hastalarda sarkopeni şiddetinin artışı ile ilişkili olduğu gözlendi (Tablo 2-3).

Anahtar kelimeler: Sarkopeni El kavrama gücü Akut Myeloid Lösemi

Kaynaklar

1. Sun Q, Cui J, Liu W, et al. The Prognostic Value of Sarcopenia in Acute Myeloid Leukemia Patients and the Development and Validation of a Novel Nomogram for Predicting Survival. Front Oncol. 2022 Feb 10;12:828939.
2. Chindapasirt J. Sarcopenia in Cancer Patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(18):8075-7.
3. Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa E Silva MP, et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020 Jun;11(3):619-635.

Tablo 1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Yaş		***Ortalama 73.06 (65-90)***
Cinsiyet	Kadın	22 (%44)
	Erkek	28 (%56)
Vücut kitle indeksi	Zayıf	2 Hasta (%4)
	Normal	18 Hasta (%36)
	Kilolu	30 Hasta (%60)
ECOG		ortalama 1.44 (0-4)
Karnofsky		ortalama 77.8 (40-100)
CIRS-G		ortalama 7.76 (3-18)
Zihinsel engelli		3 Hasta (%6)
Başvuru Lökosit		ortalama 35.254 x 109 /L (800-241.900)
Febril Nötropeni Öyküsü		33 Hasta (%66)
İnvaziv Fungal Enfeksiyon Öyküsü		14 Hasta (%28)
Başvuru Hemoglobin		ortalama 9 gr/dl (4-16)
Transfüzyon Bağımlılığı		48 Hasta (%96)
Polifarmasi	< 4	5 Hasta (%10)
	4 - 7	28 Hasta (%56)
	> 7	17 Hasta (%34)
Narkotik Kullanımı	Hipometilleyici tedavi	18 Hasta (%36)
	İntensive tedavi	16 Hasta (%32)
	Hipometilleyici tedavi + Venetoklaks	16 Hasta (%32)
Sarkopeni		39 Hasta (%78)

Tablo 2. El Kavrama Kuvveti Verileri

El Kavrama Kuvveti			
Kadın	Başvuru	14.38 (5.8-27.1)	
	3. ay kontrol	12.97 (5.1-25.6)	p= 0.001
Erken	Başvuru	21.60 (11.9-29.5)	
	3. ay kontrol	19.21 (9.4-28)	p< 0.001

Tablo 3. Narkotik İlaç Kullanımı - El Kavrama Kuvveti İlişkisi

Narkotik İlaç Kullanımı - El Kavrama Kuvveti	***Sayı***	***El Kavrama Kuvveti Başvuru***	***El Kavrama Kuvveti 3. ay kontrol***	***Farkı***
Kadın	Narkotik alan 5 Hasta	16,38	13,84	2,54
	Narkotik almayan 17 Hasta	13,8	12,71	1,09
Erken	Narkotik alan 2 Hasta	16,95	13,2	3,75
	Narkotik almayan 26 Hasta	21,96	19,67	2,29

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-53 Referans Numarası: 116

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖR TEDAVİSİ KESİLEN KRONİK MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARIN TAKİBİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ, VAKA SERİSİ

Kemal Fidan[1], Mustafa Baydar[1], Nesibe Taşer Kanat[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1], Gülşah Akyol[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Giriş: Kronik Miyeloid Lösemi (KML),miyeloproliferatif bir hastalık olup translokasyon t(9;22) (Philadelphia kromozomou-Ph) ile BCR ABL1 füzyon proteininin oluşumu ile karakterizedir. Bu durumda düzensiz bir tirozin kinaz aktivasyonu olur ve bu da KML patogenezinde esas rolü oynar. Son 20 yıldır tirozin kinaz inhibitörü(TKİ) kullanımı ile erişkin KML hastalarında yaşam süresi artık benzer yaş grubundaki sağlıklı popülasyondan anlamlı fark göstermemektedir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarla TKİ kullanımıyla derin moleküler yanıta ulaşan ve uzun süre bu yanıtı koruyabilen erişkin kronik faz KML hastalarının tedavilerinin güvenle sonlandırılabileceği anlaşılmış; hastaların TKİ kullanmaksızın uzun dönem moleküler remisyonda kalabilmelerinin mümkün olduğu görülmüştür.

Bu çalışmalardan yola çıkarak kliniğimizde takip edilen ve TKİ tedavisi kesilen kronik faz KML hastalarının takip süreçlerini sunmaya çalışacağız.

Vaka raporları: Birinci vaka; 69 yaşında kadın hasta,2008 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış. Yaklaşık 13 sene imatinib kullanan ve son 3 yıldır reverse transkriptaz PCR(RT-PCR)yöntemiyle bakılan BCR-ABL füzyon geni negatif olan hastanın,imatinib tedavisi Aralık 2021'de kesildi. Takiplerde 2.ay ve 4.ay istenen RT-PCR BCR-ABL negatif olarak geldi.

İkinci vaka;42 yaşında erkek hasta,2006 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış.Yaklaşık 16 sene imatinib kullanan ve son 3 yıldır reverse transkriptaz PCR(RT-PCR)yöntemiyle bakılan BCR-ABL füzyon geni negatif olan hastanın,imatinib tedavisi Nisan 2022'de kesildi.Takiplerde 1.ay ve 2.ay istenen RT-PCR BCR-ABL negatif olarak geldi.

Üçüncü vaka;42 yaşında kadın hasta, 2019 yılında Ph pozitif(IS:31.824) kronik faz KML tanısı almış. Yaklaşık 2 sene imatinib kullanmış,sonrasında allerjik cilt reaksiyonu olması üzerine Nilotinib ve Dasatinib tedavisi almış. İlaç intoleransı olması ve yaklaşık 2 yıldır reverse transkriptaz PCR(RT-PCR) yöntemiyle bakılan BCR-ABL füzyon geni negatif olan hastanın tedavisi Mayıs 2022'de kesildi.Takiplerde 1.ay istenen RT-PCR BCR-ABL negatif olarak geldi.

Dördüncü vaka; 50 yaşında kadın hasta,2012 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış.Hastaya İmatinib başlanmış.İmatinib intoleransı olması üzerine nilotinib kullanan ve son 3 yıldır reverse transkriptaz PCR(RT-PCR) yöntemiyle bakılan BCR-ABL füzyon geni negatif olan hastanın, tedavisi Şubat 2021'de kesildi.İlk 6 ay aylık daha sonra 3 ayda bir bakılan RT-PCR BCR-ABL negatif olarak geldi.

Beşinci vaka;58 yaşında kadın hasta 2013 yılında Ph pozitif kronik faz KML tanısı almış. Yaklaşık 8 sene imatinib kullanan ve son 3 yıldır reverse transkriptaz PCR(RT-PCR)yöntemiyle bakılan BCR-ABL füzyon geni negatif olan hastanın,imatinib tedavisi Kasım 2021'de kesildi.Takiplerde aylık bakılan RT-PCR BCR-ABL negatif olarak geldi.

Tartışma-sonuç: STIM 1(Stop Imatinib) çalışması TKİ sonlandırılması üzerine yapılmış çok merkezli, non randomize, ilk prospektif çalışmadır. Daha sonra TWISTER,A-STIM, ENEST, STOP2GTKI, EURO SKI çalışmaları yapılmış. Bu çalışmalarda en az 3 yıl TKİ kullanan ve son 2 yıldır major moleküler yanıtı olan hastalarda TKİ tedavisi kesilmiş.İlaçsız takip edilen hastaların yaklaşık %50'sinde takip sürelerince remisyon sağlanmış.

Bizim çalışmamızda ise; son 2 yıldır major moleküler yanıtı olan TKİ kullanan kronik faz KML hastaların tedavisi stoplandı.Takip süreleri farklı olmakla beraber(1-15 ay) hastaların hepsi remisyonda olup takipleri devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: kronik myeloid lösemi,tirozin kinaz inhitörü

Tablo1. Hastaların genel özellikleri

Vaka	*Tanı anı yaş/ cinsiyet*	*Tanı tarihi*	*Tanı anı rt bcr-abl*	*Tedavi*	*Son 2 yıldaki rt bcr-abl*	*Tedavi kesilme anı rt bcr-abl*	*Tedavi kesilme tarihi*
1.	55/kadın	2008	pozitif	İmatinib	negatif	negatif	Aralık 2021
2.	26/erkek	2006	pozitif	İmatinib	negatif	negatif	Nisan 2022
3.	39/kadın	2019	pozitif	İmatinib-Nilotinib-Dasatinib	negatif	negatif	Mayıs 2022
4.	40/kadın	2012	pozitif	İmatinib-Nilotinib	negatif	negatif	Şubat 2021
5.	49/kadın	2013	pozitif	İmatinib	negatif	negatif	Kasım 2021

Tablo 2. Hasta takip formu

VAKA/TKİ KESİLDİKTEN SONRAKİ BCR-ABL DURUMU	*1.AY*	*2.AY*	*3.AY*	*4.AY*	*5.AY*	*6.AY*	*9.AY*	*12.AY*	*15.AY*
1.		NEGATİF		NEGATİF					
2.	NEGATİF	NEGATİF							
3.	NEGATİF								
4.	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF
5.	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF				

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-54 Referans Numarası: 362

KLL DIŞI İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nur Oğuz Davutoğlu[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Filiz Yavaşoğlu[1], Fatih Yaman[1], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Tec kinaz ailesinin bir üyesi olan Bruton tirozin kinaz (BTK), spleen tyrosine kinase (Syk) ve fosfoinositid 3-kinaz deltasına (PI3Kδ) yakın bir yerde, BCR sinyalleme kaskadı içinde erken konumlanmış bir sinyal molekülüdür (1).

Çoğu B hücre malignitesi, bir yüzey BCR'sini eksprese etmeye devam eder ve fonksiyonel BCR sinyallemesinin, malign hücrenin hayatta kalması ve çoğalması için gerekli olduğu varsayılmıştır (2).

İbrutinib, insan B hücrelerinde spesifik aktif bölge işgali ile BCR sinyalini inhibe eden seçici ve geri dönüşümsüz küçük moleküllü bir BTK inhibitörüdür (3).

Üç kinaz (SYK, BTK ve PI3Kδ), son birkaç yılda kronik lenfositik lösemi (KLL), Mantle Hücreli Lenfoma (MHL), Waldenström Makroglobulinemisi (WM), Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBL) ve Saçlı Hücreli Lösemi (SHL) hastalarında ortaya çıkan kinaz inhibitörlerinin hedefi haline gelmiştir (4). Çalışmamızda KLL dışı tanılarla ibrutinib almış olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir.

Gereç Yöntem: Çalışmaya Şubat 2008-Şubat 2020 arasında KLL dışı B hücreli lenfoid neoplazi tanısı alan ve tedavilerinde ibrutinib kullanılan toplam 9 (5 erkek ve 4 kadın) hasta alındı. Hastaların bilgileri, hastane sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Tanı sırasında hastaların ortalama yaşı 59,2 (32-77) yıldı. Çalışmaya alınan 9 hastanın 3 (%33,3)'ü Marginal zon lenfoma (MZL), 2 (%22,3)'si MHL, 1 (%11,1)'i DBBL, 1 (%11,1)'i folliküler lenfoma (FL), 1 (%11,1)'i Burkitt Lenfoma (BL), 1 (%11,1)'i de SHL idi. Veri toplandığı esnada 3 (%33,3) hasta halen hayattaydı. Hastalara ibrutinib tedavisi ortalama 4 (2-6). basamakta ve tanıdan itibaren ortalama 59 (7-139). ayda başlanmış olup ortalama ibrutinib kullanım süresi 7,8 (1-24) aydı. Üç (%33,3) hastada ibrutinib tedavisi öncesinde otolog kök hücre nakli öyküsü mevcuttu. Lenfoma tanısı olan hastaların 7'si evre 4, 1'i evre 3 idi. Evre 4 olan 7 hastanın 6'sının kemik iliği tutulumu saptandı. Hastaların 5 (%55,5)'inin bulky kitlesi ve 2 (%22,3)'sinin santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu. Hastaların 7 (%77,7)'si yüksek risk, 2 (%22,3)'si orta risk grubunda idi. İbrutinib sonrası yanıt değerlendirme yapılan hastaların, 6 (%66,6)'sı progrese hastalık, 2 (%22,3)'si parsiyel yanıt, 1 (%11,1)'i stabil hastalık olarak saptandı. İbrutinib tedavisine bağlı gelişen yan etkiler 5 (%55,5) hastanın 2'sinde grade 3 nötropeni, 1'inde grade 2 nötropeni, 1'inde grade 4 nötropeni, 1'inde

evre 2 hipertansiyon idi. Hastaların 1 (%11,1)'inde febril nötropeniye bağlı hospitalizasyon gerekmişti. İbrutinib tedavisi alırken antikoagülan alan hasta sayısı 1 (%11,1) idi. İbrutinibe bağlı atrial fibrilasyon ya da kanama gözlenmedi. Ex olan hastaların ibrutinib tedavisi sonrası ortalama genel sağkalım süresi 6,6 (1-30) ay idi. Hastaların progresyonsuz sağkalımı ortalama 7,4 (1-24) ay idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma: Çalışmamızda KLL dışı ibrutinib kullanan 9 hastada toplam yanıt oranı %22.2 olarak hesaplandı. Tüm yanıtlar parsiyel yanıt şeklindeydi. Yanıtlar MHL ve MZL'de elde edildi. Yanıt elde edilen hastalarda yan etki nedenli tedavileri kesilmek zorunda kalındı. Yanıt oranının düşük olması; hastaların genellikle ileri evre, yüksek risk skoruna sahip, daha önce çok sıra tedavi almış ve ibrutinibi kısa süre alabilmiş olmalarıyla ilişkilendirildi.

Anahtar kelimeler: İbrutinib, Non-hodgkin Lenfoma,

Kaynaklar

1) Advani R, Buggy J, Sharman J et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. J Clin Oncol. 2012; 31:88-94,.

2) Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat Rev Cancer. 2005;5: 251-262,

3) Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(29):13075-13080

4) Paillassa J, Safa F and Xavier Troussard. Updates in hairy cell leukemia (HCL) and variant-type HCL (HCL-V): rationale for targeted treatments with a focus on ibrutinib. Ther Adv Hematol. 2022;13: 1–14.

Tablo 1.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Evre	İbrutinib Tedavisinin Sırası	İbrutinib Öncesi Aldığı Tedaviler	İbrutinib Öncesi Radyoterapi Öyküsü	İbrutinib Kullanım Süresi	İbrutinib Sonrası Yanıt	İbrutinib Sonrası Yaşam Süresi
1	60	K	MZL	4	3	R - CHOP, R - BENDA	Yok	14	Progrese	23
2	77	E	MHL	4	2	R - BENDA	Yok	16	Parsiyel	36
3	38	E	FL	3	6	R - CHOP, OKHN, R - BENDA, R - ICE, GDP, O - CVP	Var	1	Progrese	2
4	59	E	SHL	-	5	KLADRİBİN R-PENTOSTATİN, R-BENDA	Var	24	Stabil	30
5	40	K	DBBL	4	5	CHOP, EPOCH, MATRİX POLATUZUMAB + R + BENDA, OKHN	Var	3	Progrese	4
6	73	E	MZL	4	3	R-CHOP RTX	Yok	6	Parsiyel	6
7	59	E	MZL	4	6	R-CHOP, R-DHAP, OKHN	Var	4	Progrese	1
8	53	K	MHL	4	5	R-HYPERCVAD, BORİD, R-LENALİDOMİD	Yok	2	Progrese	2
9	32	K	BL	4	3	COPADM, CODOX - M - R- IVAC , FLAG - IDA	Yok	1	Progrese	1

TP-55 Referans Numarası: 212

HEMATOLOJİ HEKİMLERİNİN LENFOMA TEDAVİSİNDE MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ KORUMASINA BAKIŞI

Ufuk Demirci[1], Meltem Kurt Yüksel[2], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[3], Özgür Mehtap[4], Ozan Salim[5], Ahmet Muzaffer Demir[1], Olga Meltem Akay[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[5]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Lenfoma hastalarında ortaya görülebilen, ikincil merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sağkalımı önemli ölçüde etkileyen bir faktördür (1). MSS'inde lenfoma tekrarını azaltabilecek yaklaşımlar için arayış önemini korumaktadır. Profilaksi seçenekleri birçok merkezde farklı şekilde uygulanmakta ve hangi profilaksi stratejilerinin daha etkili olduğu konusunda geniş bir fikir birliği yoktur.

Lenfoblastik lenfoma ve Burkitt lenfoma hastalarında daha sık görülen ikincil MSS tutulumu DBBHL hastalarında farklı risk gruplarında %1 ile >%15 arasında değişmektedir (2, 3). Sıklıkla tanıdan sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar (4). Bu nedenle hastalarda tanı anında saptanamayan bir MSS tutulumunun olup olmadığı sorusu akla gelmektedir.

Standart bir profilaksi yöntemi olmayan bu hastalık gruplarında ülkemizde hematoloji merkezlerinde tercih edilen profilaksi yöntemleri hakkında bir anket yapmak ve bu merkezlerin bakış açısını literatürdeki mevcut öneriler eşliğinde değerlendirmek istedik.

Method: Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Bilimsel Alt Komitesi bünyesinde bir anket çalışması başlattık. Anket çalışmamızda 7 soru vardı. Sorular, anket sistemi aracılığıyla hematoloji hekimlerine yönlendirildi.

1)MSS profilaksisi tercih ettiğiniz hasta grupları hangileridir?, 2)MSS profilaksisi için hangi yöntemi kullanıyorsunuz?, 3)Tercih ettiğiniz yöntemlerin uygulama sürelerini belirtiniz, 4)Çalıştığınız merkezde MSS profilaksisi tercih etmiyorsanız nedeniniz nedir?, 5)MSS nüksünü göstermede hangi yöntemleri kullanıyorsunuz?,6)MSS profilaksisi uyguladığınız diğer Lenfoma alt türleri var mı?,7)Yüksek doz metotreksat uygulama şekliniz nasıldır?

Sonuçlar: Ön çalışmamızda anket 58 hematoloji hekimi tarafından doldurulduu. Sadece 1 hekim MSS profilaksisinin etkili olmadığını düşündüğünü ve bu nedenle tercih etmediğini ifade etti. Hekimlerin profilaksi uyguladığı hastalarda bunu tercih etmek için değerlendirme kriterleri genişti (Şekil-1). İntratekal (IT) profilaksisinin sıklıkla kullanıldığı gözlendi. IT profilaksisi uygulayan hekimlerin %50'si sadece IT Metotreksat (MTX), diğer yarısı sitarabin ve/veya hidrokortizon ile birlikte uygulamaktadır. Sadece 9 (%16) hekim yüksek doz MTX uygulamaktadır (Şekil -2-3). Ayrıca Burkitt'te 18, Mantle Hücreli Lenfoma'da 8, lenfoblastik lenfomada 8, T hücreli lenfomada 3 ve HIV ile enfekte hastalarda 1 hekim MSS profilaksisini tercih etmekte olduğunu belirtti.

Tartışma: Sonuç olarak, ankete katılanların büyük çoğunluğunun MSS profilaksisi açısından literatüre benzer bir yaklaşıma sahipti. Ancak, hekimlerde ne profilaksi seçeneği açısından risk faktörlerinde ne de profilaksi yöntemlerinde standart bir yaklaşım yoktu. Bunun en büyük nedeninin literatürde bulunan MSS profilaksisinin etkinliğine ilişkin tartışmalı sonuçlar olabileceğini düşündük. Profilaksi yöntemleri günümüzde hala tartışmalı olsa da, MSS tutulumunun sağkalım üzerindeki etkisi kaçınılmazdır. Bu nedenle profilaksi yöntemlerine yaklaşımın standardize edilmesi ve bu konuda farkındalık yaratılması önemlidir. Bu bulgular çalışmanın ön verileri olup anket çalışması devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Merkezi Sininr Sistemi, Lenfoma, Profilaksi

Kaynaklar

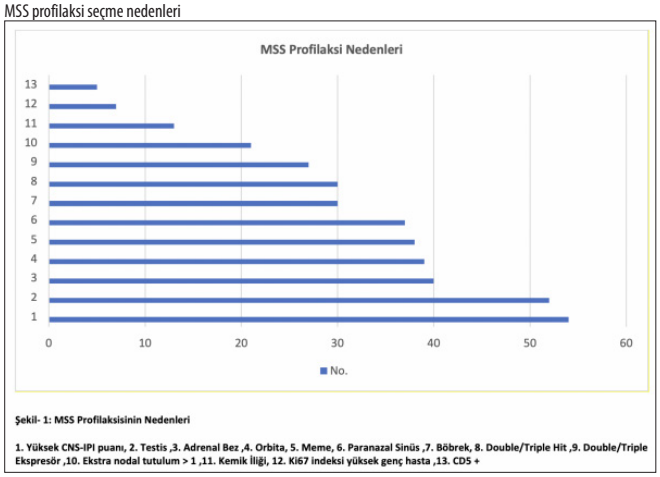
1. Doolittle ND, Abrey LE, Shenkier TN, et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. Blood. 2008 Feb 1;111(3):1085-93.

2. Bierman P and Giglio P. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2005

3. Schmitz N, Frontzek F. CNS prophylaxis in DLBCL: time to say goodbye? Blood. 2022 Jan 20;139(3):315-317.

4. Zahid MF, Khan N, Hashmi SK, and et al. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2016 Aug;97(2):108-20.

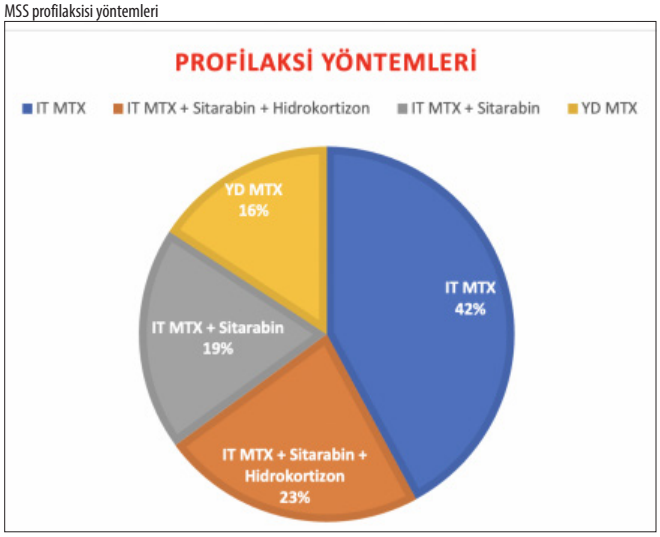
MSS profilaksi seçme nedenleri



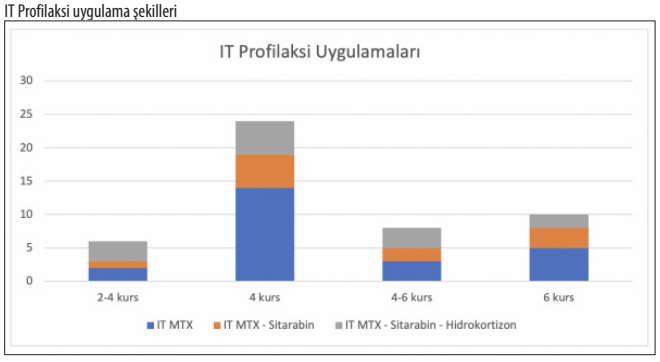
Şekil- 1: MSS Profilaksisinin Nedenleri

1. Yüksek CNS-IPI puanı, 2. Testis ,3. Adrenal Bez ,4. Orbita, 5. Meme, 6. Paranazal Sinüs ,7. Böbrek, 8. Double/Triple Hit ,9. Double/Triple Ekspresör ,10. Ekstra nodal tutulum > 1 ,11. Kemik İliği, 12. Ki67 indeksi yüksek genç hasta ,13. CD5 +

MSS profilaksisi yöntemleri



IT Profilaksi uygulama şekilleri



■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-56 Referans Numarası: 420

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALIĞINDA GÖZLENEN KLİNİK HETEROJENİTEDE ALTERNATİF KIRPILMA İZOFORMLARININ ROLÜNÜN BELİRLENMESİ

Eylül Aydın[1], İlayda Şahin[2], Ant Uzay[3,4], Uğur Özbek[5,6], Özkan Özdemir[1,6], Özden Hatırnaz Ng[6,7]

[1]Genom Çalışmaları Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul
[2]Medikal Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul
[3]İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[4]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul
[5]Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul
[7]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul

Akut miyeloid lösemi (AML), olgunlaşmamış hücrelerin kemik iliği, periferik kan ve diğer dokularda çoğalarak birikmesiyle oluşan bir heterojen, hematopoetik kök hücre hastalığıdır. AML genelde yetişkinlerde, özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde, görülür. AML tanısı almış hastaların yarısında nüks gözlenmektedir ve yetişkin hastaların 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %25 olarak raporlanmıştır.

Yeni nesil dizileme (YND) teknolojilerinin gelişmesi ve varyant etkilerinin tanımlanmasıyla AML patogenezinin anlaşılması, tanı ve tedavi sürecinde yol gösterici biyobelirteçlerin tespiti ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine yönelik bilgiler edinilmiştir. Bu kapsamda gerçekleştirilen RNA dizileme çalışmalarında ise geliştirilen yeni nesil analiz yaklaşımlarında ekspresyon profili yanında transkripsiyondaki alternatif kırpılma mekanizmaları da detaylı şekilde analiz edilebilmektedir. Alternatif kırpılma sonucu oluşan izoformların diferansiyel ifadesi AML'deki fenotip heterojenitesi ile ilişkili parametrelerden biridir.

Çalışmamızda AML-spesifik ve daha önce bildirilmemiş (*novel*, yeni) kırpılma izoformlarının diferansiyel ifadesinin tespitine yönelik bir otomatize analiz akışı geliştirilmiş ve açık erişimli AML verisi üzerinde denenmiştir (GSE183817). Bu kapsamda; 3 kontrol, 3 refrakter/relaps (R/R-AML) AML, 3-refrakter-sekonder (S-AML) ve 4 *de-novo* AML (AML) hastasından elde edilen RNA dizileme ham verileri kalite kontrol sonrasında sırasıyla STAR, DEseq2, JunctionSeq ve QoRTs araçları kullanılarak referans genoma hizalanmış, okuma sayımı ve ilişkili normalizasyonlar gerçekleştirilmiş ve alternatif kırpılma ilişkili bilinen ve yeni *(novel)* ekzon bölgeleri ile ekzon-ekzon birleşimleri analiz edilerek alternatif kırpılma örüntüleri tespit edilmiştir. Teknik hataların göz ardı edilmesi amacıyla *novel* bölgeler için minimum okuma sayısı 5 olarak alınmıştır. Elde edilen veriler çalışmadaki her alt grup için çok boyutlu olarak kümelendirilmiş, ardından AML gruplarına dahil bireylerde ortak olan fakat kontrol grubunda görülmeyen izoformlar için karşılaştırılmıştır. Alternatif kırpılma belirlenen genlerin ilişkili olduğu biyolojik süreçler, gen-seti-zenginleştirme-analizi ile GeneOntology terimleri açısından belirlenmiştir. Bu kapsamda, tüm AML gruplarında ortak gözlenen 11266 bildirilmiş ve 1490 *novel* izoform tespit edilmiştir. İzoformlar için yapılan gen seti zenginleştirme analizleri sonucunda AML gruplarında ortak yeni izoformların etkilediği genlerin ağırlıklı olarak RNA işleme mekanizmaları, translasyon ve transkripsiyon süreçleri ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Hasta gruplarıyla kontrol grubunun karşılaştırılması sonucu AML-spesifik 96 adet "yeni" izoform tespit edilmiş; etkilenen genlerin RNA polimeraz aktivitesi ve RNA metabolizması regülasyonu ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır.

AML gelişimi boyunca hastalarda gözlemlenen transkriptomik sürecin AML alt gruplarındaki karakteristiklerin sebebi olması mümkündür. Bu çalışma kapsamında oluşturduğumuz otomatize analiz akışı ile GSE183817 veri setindeki yeni ve bilinen alternatif kırpılma örüntüsünü otomatize olarak belirlenmiş ve ilişkili yolaklar gösterilmiştir. Aynı AML grupları içinde tespit edilen yeni kırpılma izoform sayısındaki artış hücresel seviyedeki heterojenitenin de oldukça yüksek olduğuna işaret etmektedir. Alternatif kırpılma profillerinin belirlenmesi hastalığın tedavisi, nüksü ya da klinik seyri açısından da aydınlatıcı olacaktır. Ancak, kısa okumalı yaklaşımlarla uzun transkriptlerin tespitindeki teknik sorunlar analizin güvenilirliğini tehlikeye atmaktadır. Bu kapsamda benzer çalışmaların

tek hücre düzeyinde uzun-okumalı RNA dizileme ile gerçekleştirilmesi, yeni hücre-spesifik ekspresyon belirteçleri ve yeni alt hücre-klonlarının belirlenebilmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, RNA dizileme, alternatif kırpılma, izoform

Erişkin Akut Lösemiler

TP-59 Referans Numarası: 471

B-ALL TANILI YAŞLI YETİŞKİNLERDE PROGNOZDA ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER VE TEDAVİ REJİMLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Burcu Bayram Kamburoğlu[1], Güldane Cengiz Seval [2], Selami Koçak Toprak[2], Meltem Kurt Yüksel[2], Pervin Topçuoğlu[2], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2], Taner Demirer[2], Günhan Gürman[2], Meral Beksaç[2], Osman İlhan[2], Sinem Civriz Bozdağ[2]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanılı çocuk ve genç yetişkinlerde sağkalım oranları geçmişten günümüze önemli ölçüde iyileşmiş olsa da yaşlı hastalarda hala yüksek mortalite ve düşük sağkalım oranları devam etmektedir. Bu kötü sonuçlarla ilişkili olabilecek faktörlerin tanımlanması ve uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesi yaşlı hastalarda sağkalım oranlarını iyileştirebilir.

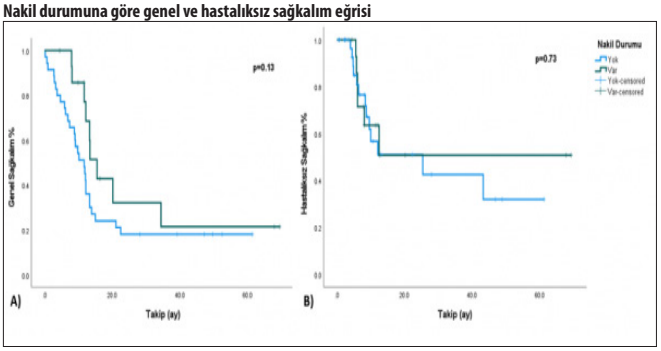
Gereç ve Yöntem: Ocak 2005-Ocak 2022 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Hematoloji kliniğinde, 50 yaş ve üzerinde, kemik iliği örneklemesi ile B-ALL tanısı alan ve takip edilen 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar hastanemiz veritabanı ve arşiv üzerinden retrospektif olarak tarandı. Demografik özellikleri, tanı zamanı, tanı anındaki klinik, laboratuvar ve genetik özellikleri, ek hastalıkları, Charlson komorbidite indeksleri (CCI) ve ECOG performans skorları, indüksiyon rejimleri ve tedavi yanıt oranları, takip süreleri, kök hücre nakil oranları, nakil özellikleri ve nakil sonrası takipleri kaydedildi. Klinik özelliklerine ve tedavi rejimlerine göre gruplandırılarak genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalım (HS) süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların kadın/erkek oranı eşitti (25/25), medyan tanı yaşı 59'du (50-84). %62 hastada ek hastalık vardı, ortalama CCI'i 2,49, ortalama ECOG performans skoru 0,38'di. 1 hastada santral sinir sistemi tutulumu vardı. 9 hastanın tanıda lökosit sayısı ≥50x10^9/L'di. Yüksek ECOG skoru, CCI ve lökosit sayısı olanlar, ekstramedüller tutulumu ve kompleks karyotip olanlarda sağkalım oranları daha düşüktü. 3 hastada kompleks karyotip vardı ve hastaların %42'sinde philadelphia (ph) kromozom pozitifti. Ph kromozom pozitif (Ph+) hastaların medyan yaşı 61'di. İndüksiyonda 33 hastaya (%66) intensif rejim (18'i yetişkin, 15'i pediatrik) ve 16 hastaya (%32) indirgenmiş rejim verilmişti, diğer 1 hasta ise herhangi bir kemoterapi alamadan kaybedilmişti. Yetişkin rejimi verilen hastaların tamamı HyperCVAD almıştı. Pediatrik rejim verilen hastalarda en sık uygulanan rejim modifiye Linker protokolüydü (n=11, %22). Düşük yoğunluklu tedavi grubunda 8 hastaya steroid ve vinkristin verilirken, diğer 8 hasta doz ve toksisitesi azaltılmış kemoterapi rejimleri almıştı. Tüm ph+ hastalar tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) almıştı, birinci basamakta en sık kullanılan TKİ'ü imatinib'ti. Tüm hastalarda 2 yıllık GS %22,1, medyan GS süresi 12,2 ay, 2 yıllık HS %44,9, medyan HS süresi 25,4 aydı. Ph+ hastalarda 1 yıllık GS %57,1 iken, ph kromozom negatiflerde (Ph-) 1 yıllık GS %33,3'tü (p=0,01). Tedavi rejimlerine göre GS ve HS oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. İlk indüksiyon sonrası hastaların %46'sında hematolojik tam remisyon (HTR) sağlandı, remisyona girme açısından tedavi rejimleri arasında fark yoktu. İlk indüksiyonda HTR sağlanan 12 hastada minimal kalıntı hastalık (MKH) pozitifti. MKH pozitif hastalarda sağkalım oranları MKH negatiflere göre daha düşüktü. 15 hastaya kök hücre nakli yapıldı. Nakil yapılanlarda 1 yıllık GS %68,6, yapılmayanlarda 1 yıllık GS %36,1 (p=0,13) idi. Ph+ ve Ph- hastalarda da nakil ile GS arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,88 ve 0,09).

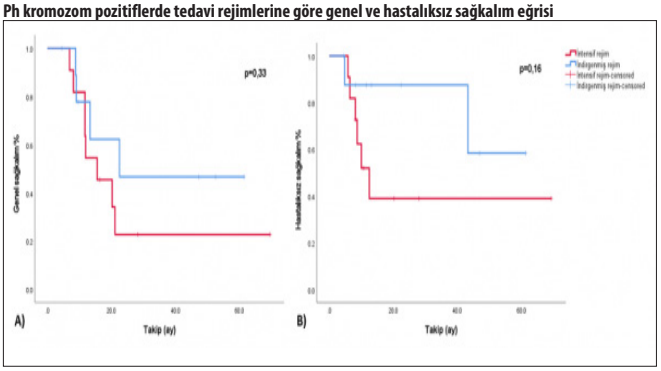
Sonuç: Yaşlı B-ALL hastalarında GS ve HS açısından tedavi rejimleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,27 ve 0,45), ancak ph- hastalarda intensif rejimler, ph+ hastalardaysa TKİ'ü ile kombine indirgenmiş rejimlerin sonuçları daha iyi görünmektedir. Ph+ hastalarda Ph-'lere göre GS anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (p=0,01). Bu sonuç TKİ'lerinin etkin kullanımı ile ph+'liğinin kötü prognostik etkisinin azaldığını düşündürtmektedir. Kök hücre nakli yapılan ve yapılmayan hastaların GS ve HS sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Özellikle yüksek risk grubunda değerlendirilen ph+ hastalarda kök hücre nakli yapılması sağkalım sonuçlarını iyileştirmemiştir. Bu da bu grup hastalarda indirgenmiş rejimler ve TKİ kombinasyonu kullanımının daha iyi bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, kök hücre nakli, philadelphia kromozomu, sağkalım, tedavi, yaşlı hastalar

Nakil durumuna göre genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi



Ph kromozom pozitiflerde tedavi rejimlerine göre genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi



Tedavi gruplarına göre genel ve hastalıksız sağkalım oranları

		Medyan GS (ay) ±SD	%95 CI	P değeri	Medyan HS (ay) ± SD	%95 CI	P değeri
Tüm hastalar		12,2 ±0,64	10,9-13,4		25,4 ±12,5	0,79-50	
Tedavi tipi	İntensif rejim	12,1 ±0,79	10,5-13,6	0,19	12,1 ±1,91	8,3-15,8	0,21
	İndirgenmiş rejim	15 ±3,28	8,5-21,4		NR	NR	
Tedavi alt grubu	Yetişkin rejimi	12,2 ±0,10	11,9-12,4	0,27	12,1 ±2,89	6,4-17,7	0,45
	Pediatrik rejim	9,8 ±2,62	4,6-14,9		10 ±0,84	8,3-11,6	
	Düşük yoğunluklu tedavi	15 ±3,28	8,5-21,4		NR	NR	
İlk indüksiyon yanıtı	HTR-	10,2 ±3,04	4,2-16,1	0,30			
	HTR+ MKH+	11,7 ±1,22	9,2-14,1				
	HTR+ MKH-	15,5 ±1,67	12,2-18,7				
Nakil durumu	Var	15,5 ±1,69	11,8-19,1	0,13	NR	NR	0,73
	Yok	11,7 ±1,84	8,4-15		25,4 ±13,01	0,8-50	
Ph kromozom	Pozitif	20,2 ±6,76	6,9-33,4	0,016	43,3 ±32,70	0-107,3	0,21
	Negatif	10,2 ±2,58	5,1-15,2		12,1 ±3,10	6-18,1	
Ph kromozom pozitif hastalar							
Tedavi tipi	İntensif rejim	15,5 ±4,31	7-23,9	0,33	12,5 ±2,64	7,3-17,6	0,16
	İndirgenmiş rejim	22,5 ±NR	NR		NR	NR	
Tedavi alt grubu	Yetişkin rejimi	11,9 ±2,68	6,6-17,1	0,46	12,5 ±4,32	4-20	0,36
	Pediatrik rejim	21,1 ±7,67	6-36,1		10 ±1,06	7,9-12	
	Düşük yoğunluklu tedavi	22,5 ±NR	NR		NR	NR	
Nakil durumu	Var	20,2 ±4,13	12-28,3	0,88			
	Yok	21,1 ±7,69	6-36,1				
Ph kromozom negatif hastalar							
Tedavi tipi	İntensif rejim	10,2 ±2,22	5,8-14,5	0,75	12,1 ±2,85	6,4-17,7	0,92
	İndirgenmiş rejim	5,9 ±5,26	0-16,2		6,1 ±0,91	4,3-7,8	
Tedavi alt grubu	Yetişkin rejimi	12,2 ±0,07	12-12,3	0,47	12,1 ±4,60	3-21,1	0,99
	Pediatrik rejim	7,4 ±1,55	4,3-10,4		9,6 ±5,87	0-21,1	
	Düşük yoğunluklu tedavi	5,9 ±5,26	0-16,2		6,1 ±0,91	4,3-7,8	
Nakil durumu	Var	13,4 ±0,68	12-14,7	0,09			
	Yok	7,4 ±2,28	2,9-11,8				

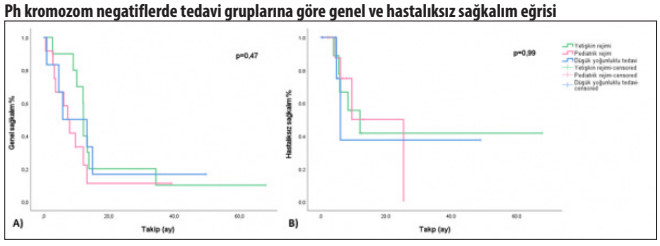
GS: Genel sağkalım, SD: standart sapma, CI: Güvenli aralık, HS: Hastalıksız sağkalım, HTR: Hematolojik tam remisyon, MKH: Minimal kalıntı hastalık, Ph: Philadelphia, NR: Rapor edilemedi

Hastaların genel özellikleri

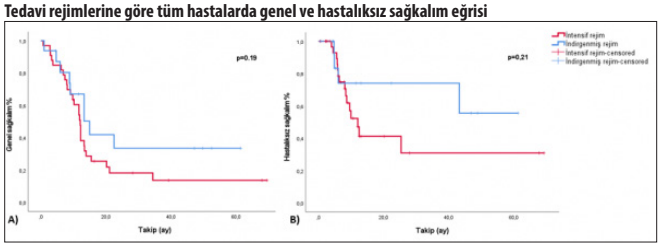
Tüm hastalar, n	50
Kadın, n (%)	25 (50)
Erkek, n (%)	25 (50)
Medyan tanı yaşı, yıl (aralık)	59 (50-84)
50-59, n (%)	26 (52)
60-69, n (%)	13 (26)
70-80, n (%)	9 (18)
≥80, n (%)	2 (4)
ECOG performans skoru, ortalama (aralık)	0.38 (0-2)
0-1, n (%)	48 (96)
≥2, n (%)	2 (4)
CCI, ortalama (aralık)	2.49 (1-9)
1-2, n (%)	28 (56)
3-4, n (%)	13 (26)
≥5, n (%)	6 (18)
Ek hastalık, n (%)	31 (62)
Tip-2 Diabetes Mellitus	11 (22)
Hipertansiyon	18 (36)
Koroner Arter Hastalığı	9 (18)
Kalp Yetmezliği	5 (10)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	3 (6)
Kronik Böbrek Hastalığı	0
Hiperlipidemi	13 (26)
Diğer	19 (38)
Ek hastalık yok	16 (32)
Klinik Özellikler	
SSS tutulumu, n (%)	1 (2)
Hepatomegali, n (%)	12 (24)
Splenomegali, n (%)	14 (28)
Diğer ekstramedüller tutulum, n (%)	2 (4)
Laboratuvar, medyan (aralık)	
WBC ($x10^9$/L)	5.7 (0.5-418)
≥50 $\times 10^9$/L, n (%)	9 (18)
PLT ($x10^9$/L)	71 (4-328)
100-150 $x10^9$/L, n (%)	9 (18)
50-100 $x10^9$/L, n (%)	13 (26)
<50 $x10^9$/L, n (%)	16 (32)
Hemoglobin (g/dL)	9.95 (5.5-15.3)
AST (U/L)	28.50 (15-203)
ALT (U/L)	26.50 (7-430)
Kreatinin (mg/dL)	0.78 (0.42-2)
LDH (U/L)	520 (175-3900)
Genetik değişiklikler, n (%)	34 (68)
Hiperdiploidi	1 (2)
Hipodiploidi	2 (4)
MLL bölgesinde değişiklikler	10 (20)
Trizomi 11	1 (2)
BCR-ABL bölgesinde değişiklik	3 (6)
IgH lokusunda yeniden düzenlenme	5 (10)
Monozomi 7	5 (10)
Trizomi 8	2 (4)
ETV6-RUNX1bölgesinde değişiklikler	3 (6)
t (9;22)	21 (42)
t (1;19)	1 (2)

ECOG: Eastern cooperative oncology group, CCI: Charlson comorbidity index, SSS: Santral sinir sistemi, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit sayısı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz

Ph kromozom negatiflerde tedavi gruplarına göre genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi



Tedavi rejimlerine göre tüm hastalarda genel ve hastalıksız sağkalım eğrisi



48. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

1-5 Kasım 2022, ANTALYA

Bildiri Özetleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-01 Referans Numarası: 106

NON HODGKİN LENFOMADA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: MSS-SAMATYA SKORU

Mediha İrem Onar[1], İstemi Serin[2], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Lenfomaların %90'ını oluşturan Non Hodgkin lenfomalar (NHL); klinik seyir, morfoloji ve moleküler özellik açısından farklı özellikler taşır. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu, agresif sistemik NHL'nin en morbid komplikasyonlarından biridir. Hastalarda MSS tutulumu riskini belirlemek için MSS-IPI (Merkezi Sinir Sistemi - Uluslararası Prognostik İndeks) kullanılır. MSS-IPI; yaşın 60 yaşından büyük olması,laktat dehidrogenaz yüksekliği, düşük performans durumu, evre 3-4 hastalık, ekstanodal tutulumdan oluşan IPI'ye ek olarak böbrek veya sürrenal bez tutulumunu içerir. Biz de çalışmamızda NHL 'li hastalarda tanı anı lenfosit sayısı ve MSS tutulumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi ve geliştirdiğimiz yeni skorlama sisteminin etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç yöntem: Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2005-Temmuz 2021 arasında tanı alıp takip edilen, 18 yaş üstü NHL hastaları dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, NHL alt tipleri, tanı anı evresi, extranodal tutulum olup olmadığı, ilk vizit tarihi, son vizit tarihi ve sağ kalım verileri toplandı. Laboratuvar verileri olarak ise beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet, laktat dehidrogenaz düzeyleri, kemik iliği tutulumu ve lomber ponksiyon ile yapılan örneklemenin akış sitometrik veya sitopatolojik incelemesinde MSS tutulumu varlığı olup olmadığı verileri toplanarak analiz edildi.

Bulgular: Toplam 362 vaka araştırıldı. Hastalarımızın 23 (%6,3) ünde MSS tutulumu görüldü. Duyarlılığı ROC analizi ile belirlenen lenfosit kesme değeri 1630/mm^3 olarak kabul edildi. Lenfosit kesme değeri 1630/mm^3'ün altı olanlarda, lenfosit kesme değeri 1630/mm^3 üstü olanlara göre MSS tutulumu 4,591 kat daha fazla idi (p=0,003). MSS-IPI skoruna mevcut kesme değeri eklenerek geliştirilen yeni skorlama sistemi "MSS-Samatya"nın MSS-IPI ile karşılaştırıldığı analizde ise, MSS-Samatya'nın üstünlüğü ortaya konuldu.

Sonuç: Çalışmamızda, lenfosit kesme değeri 1630/mm^3 altında olanlardaki MSS tutulumunun, lenfosit kesme değeri 1630/mm^3 üstünde olanlara göre 4,591 kat fazla olduğunu saptadık. Literatürde MSS tutulumunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan MSS-IPI skorunda ise lenfosit sayısı ile ilgili bir değerlendirme bulunmamaktadır. Bu sebeple MSS-IPI skoruna ek olarak, tanı anı lenfosit düzeyinin eklenerek elde edilen MSS-Samatya skorunun MSS tutulumu açısından daha üstün bir prognostik sistem olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

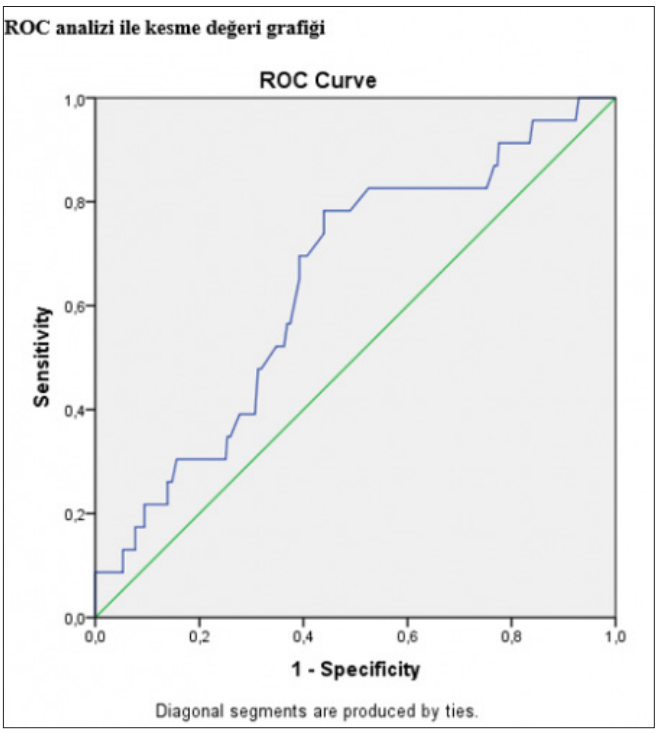
Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, merkezi sinir sistemi tutulumu, lenfosit, tahmin, prognoz

Kaynaklar

1. Sant, M., et al., Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. 116(19): p. 3724-3734.
2. Pusztaszeri, M.P., et al., Fine-needle aspiration of primary Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland, a potential mimic of papillary thyroid carcinoma. Acta cytologica, 2013. 57(4): p. 406-412.
3. Chiu, B.C.-H. and D.D. Weisenburger, An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. Clinical lymphoma, 2003. 4(3): p. 161-168.
4. Miller, K.D., et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. 66(4): p. 271-289.
5. Phillips, A.A. and D.A. Smith, Health disparities and the global landscape of lymphoma care today. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2017. 37: p. 526-534.

Tablo 1. Lenfosit kesme değerinin, MSS tutulumuna etkisinin incelenmesi

Bağımlı değ	Bağımsız değ	B	S.E.	Wald	p	Exp(B)
MSS Tutulumu	Lenfosit kesme değeri(1630/mm^3 ve altı)	1,524	,517	8,682	,003	4,591
	Sabit	-3,638	,453	64,464	,000	,026
Model F=10,603 p=,001						



Şekil 1. Lenfosit için ROC analizi ile kesme değeri grafiği

Tablo 2. MSS-IPI ve "MSS-Samatya"'nın MSS tutulumuna etkisinin incelenmesi

MSS-IPI ve "MSS-Samatya"'nın MSS tutulumuna etkisinin incelenmesi

Bağımlı değ	Bağımsız değ	B	S.E.	Wald	p	Exp(B)
MSS Tutulumu	MSS-IPI	-,879	,562	2,450	,118	,415
	MSS-Samatya	1,508	,523	8,315	,004*	4,517
	Sabit	-4,951	,717	47,728	,000*	,007
Model F=19,054 p=,000						

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-02 Referans Numarası: 233

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ DEĞERİNİN, TROMBOZ VE KANAMA SIKLIĞINA ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Atakan Turgutkaya[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Philadelphia negatif myeloproliferatif neoplazilerde (MPN) kanama ve tromboz sıklığının arttığı bilinmektedir. Tanı anı ve takip sürecinde tromboz sıklığının %33'lere, kanama sıklığının %8'lere kadar çıkabildiği bildirilmiştir (1). Eritrosit dağılım genişliği (RDW), MPN'lerde tromboz sıklığını arttıran bir parametre olarak kabul edilmese de MPN dışı birçok çalışmada RDW artışı, arteriyel ve venöz tromboz ile ilişkili bulunmuştur (2,3). Kanama ile ilgili olarak, çoğunlukla MPN tanısı olmayan hastalarda çalışmalar yoğunlaşsa da, yüksek RDW değerlerinin kanama eğilimini, yaygınlığını ve mortalitesini arttırdığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (4-6). Tedavi sürecinde RDW değeri değişiklik gösterebilmektedir. Biz, bu çalışmada MPN tanılı hastalarımızda tromboz ve kanama sıklığının ve bu komplikasyonların RDW değeri ve değişimiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda ikincil hedef olarak, başlangıç-6. Ay ve son takipteki RDW değerlerindeki değişimlerinin MPN'lerde sık görülen JAK2V617F, Kalretikülin(CalR) ve MPL mutasyonlarıyla ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesine 2019-2022 yılları arasında başvuran Philadelphia negatif MPN tanılı 109 erişkin hasta çalışmaya alındı. Olgular komorbidite varlığı, tromboz/kanama öyküsü ve çeşidi, tanı anındaki hemogram değerleri ve RDW değerinin 6. Ayda ve son takipte değişimi ve mutasyonlarla ilişkisi açısından incelendi. Olguların ortalama yaşı (±standart sapma) 58,9±15,7 idi. Olguların 75'i (%68,8) erkek, 34'ü

(%31,2) kadın idi. Ortalama takip süresi 45,1 ±30,2 aydı. Tanı anındaki hemogram parametreleri, tanı anı, 6.ay ve takipteki son RDW değerleri tablo 1'de, mutasyon profilleri ise tablo 2'de gösterilmiştir.

Bulgular: Otuz olgu (%27,5) polisitemia (PV), 26 olgu (%23,9) primer myelofibrozis (PMF), 24 olgu (%22) esansiyel trombositoz (ET), 2 olgu (%1,8) myelodisplastik sendrom/myeloproliferatif neoplazi (MDS/MPN), 2 olgu (%1,8) lösemik dönüşümlü PMF, 4 olgu (%3,7) post-PV/ET MF, 21 olgu (%19,3) sınıflanamayan MPN tanısına sahipti. Yetmiş beş olguda (%68,8) herhangi bir komorbidite bulunmazken, 3 olgu (%2,8) diabetes mellitus, 14 olgu (%11,9) hipertansiyon, 4 olgu (%3,7) koroner arter hastalığı, 1 hasta (%0,9) konjestif kalp yetmezliği, 1 hasta (%0,9), solid malignite öyküsüne sahipti. Kalan 12 hastada (%11) birden fazla komorbidite öyküsü mevcuttu. Üç olguda (%2,8) allojenik kemik iliği transplantasyonu öyküsü bulunmaktaydı. Olguların 96 'sında (%88,1) herhangi bir tromboz öyküsü bulunmazken, 7 olguda (%6,4) arteriyel, 6 olguda (%5,5) venöz tromboz öyküsü mevcuttu. Altı olgu (%5,5) tromboza yatkınlığını arttırma potansiyeli açısından talidomid veya lenalidomid tedavisi kullanmaktaydı. Seksen beş olguda (%78) herhangi bir kanama öyküsü bulunmazken, 1 olguda (%0,9) santral sinir sistemi, 4 olguda (%3,7) gastrointestinal sistem ve 19 olguda (%17,4) diğer bölgelerden kanama öyküsü mevcuttu. Altmış dört olgu (%58,7) asetilsalisilik asit, 1 olgu (%0,9) warfarin, 4 olgu (%3,7) diğer antiagreganlar (klopidogrel, dipiridamol gibi) ve 10 olgu (%9,2) kombine antiagregan ilaç kullanmaktayken, 30 olguda (%27,5) herhangi bir antikoagulan/antiagregan ilaç kullanımı yoktu. Son takipteki RDW değerinin, tanı anı ve 6. Ay RDW değerine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı (p=0,034 ve p= 0,014). RDW değerinin değişimi ile mutasyon türleri (JAK2V617F, CALR ve MPL) veya tromboz/kanama sıklığı arasında ve herhangi bir anlamlı ilişki saptanamadı (p>0,05).

Sonuç: Tedavi ile MPN tanısından itibaren RDW değeri genellikle düşmektedir. Bizim çalışmamızda da RDW değeri, muhtemelen sitoredüktif tedavinin başlamasıyla anlamlı olarak düşmüştür. RDW değeri değişimlerinin bu komplikasyonlara etkisi ve mutasyonlarla ilişkisi, daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalarla incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: myeloproliferatif neoplazi, kanama, tromboz, eritrosit dağılım genişliği

Kaynaklar

1. Kaifie A, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. J Hematol Oncol2016 Mar 5;9:18.
2. Oğuz S. Relationship between First Values of Red Cell Distribution Width, Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Hospital Mortality in Acute Deep Venous Thrombosis. J Coll Physicians Surg Pak2021 Apr;30(4):379-382
3. Maino A, et al. Red cell distribution width and the risk of cerebral vein thrombosis: A case-control study. Eur J Intern Med 2017 Mar;38:46-51.
4. Cai HL, et al. Relation of red cell distribution width with HAS-BLED score in patients with non-valvular atrial fibrillation. J Thorac Dis 2021 May;13(5):3070-3075.
5. Lorente L, et al. Red blood cell distribution width and mortality of spontaneous intracerebral hemorrhage patients. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Aug;195:106066.
6. Fan H, et al. High red blood cell distribution width levels could increase the risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients. Aging (Albany NY) 2021 Aug 27;13(16):20762-20773

Tablo 1. Olguların tanı anındaki hemogram parametreleri, 6. Ay ve son RDW değerleri

Lökosit(/mkrL) (±standart sapma)	12.756±9.887
Nötrofil (/mkrL)	9.361±9.057
Lenfosit (/mkrL)	2.330±1.575
Monosit(/mkrL)	719±538
Eozinofil(/mkrL)	305±465
Bazofil(/mkrL)	127±174
Hemoglobin(gr/dL)	13,8±3,4
Platelet(/mm^3)	539.541±417.918
RDW(%) (tanı anı)	16,7±3,4
RDW(%)(6.ay)	16,9±3,6
RDW(%)(son)	15,8±3,3

Tablo 2. Olguların mutasyon profili

JAK2V617F pozitif	54 (%49,5)
Kalretikülin pozitif	10 (%9,1)
MPL pozitif	3 (%2,7)
Triple negatif	33 (%30,2)
Bilinmiyor	9 (%8,2)

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-03 Referans Numarası: 234

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE AKSESUAR MEME BAŞI DOKUSU SIKLIĞI

Atakan Turgutkaya[1], İrfan Yavaşoğlu[1], Gökhan Sargın[2], Ali Zahit Bolaman[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Romatoloji ve İmmunoloji Bilim Dalı

Giriş: Aksesuar meme dokusu, primitif meme dokusunun embriyolojik gelişim döneminde başarısız regresyonundan kaynaklanır ve aksilladan kasık bölgesine kadar süt çizgisinin geçtiği her yerde görülebilse de çoğunlukla aksillada saptanır (1-3). Normal meme dokusu haricinde başka bir bölgede meme başı dokusu olmasına politeli adı verilir ve genel popülasyonunun %1-2'sinde görüldüğü bildirilmiştir (4). Genitoüriner ve kardiyovasküler anormalliklerle birlikte görülebilmektedir (5). Hematolojik malignitelerle birlikteliğini araştıran çalışma yoktur. Biz, burada hematoloji bölümüne başvuran benign ve malign hematolojik tanısı olan hastalarda aksesuar meme başı dokusu sıklığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bölümüne 2019-2022 yılları arasında başvuran (poliklinikte değerlendirilen veya klinikte yatırılan) 1027 hasta aksiller meme dokusu varlığı açısından değerlendirildi. Değerlendirme inspeksiyonla ve sadece erkek hastalarda yapıldı. Olguların ortalama yaşı (±standart sapma) 53,53±16,15'ti. Hematolojik malignite tanısına 343 (%33,3) olgu sahipti ve bu olguların 65'ini (%18,9) myelodisplastik sendrom ve tüm lösemi tipleri, 145'ini (%42,2) kronik lenfositik lösemi dahil tüm lenfoproliferatif hastalıklar, 62'sini (%18,5) plazma hücre hastalıkları, 70 'ini (%20,4) myeloproliferatif neoplaziler oluşturmaktaydı (Tablo-1). Geri kalan 684 hasta (%66,3) benign hematolojik hastalıklara sahipti.

Bulgular: Yetmiş yedi olguda (%7.5) aksesuar meme dokusu varlığı saptandı. Otuz sekiz olguda (%3,7) sadece sağda, 33 olguda (%3,2) sadece solda, 7 olguda (%0,6) bilateral olarak aksesuar meme dokusu bulunmaktaydı. Aksesuar meme görülen olguların 35'i (%45,5) malign, 42 olgu (%54,5) benign hematolojik hastalıklara sahipti ve malign hastalıklarda aksesuar meme başı dokusu görülme olasılığı benign hastalıklara göre anlamlı olarak artmıştı (p=0,024). Hematolojik hastalıklarda aksesuar meme görülme oranı Tablo-1 de sunulmuştur.

Sonuçlar: Hematolojik hastalıklarda, özellikle malign hastalığı olanlarda aksesuar meme başı dokusu görülme sıklığı artmış olabilir. Bu durum, henüz aydınlatılmamış embriyolojik dönemde görülen ortak mekanizmalarla ilişkili olabilir. Bu açıdan geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: politeli, hematolojik malignite, embriyolojik, meme çizgisi

Kaynaklar

1. Lim HS, et al. Sonographic Findings of Accessory Breast Tissue in Axilla and Related Diseases. J Ultrasound Med 2017 Jul;36(7):1469-1478.
2. Karrar WNM, et al. Ciclosporin-induced accessory breast tissue: Dramatic improvement after dose adjustment. Saudi J Kidney Dis Transpl 2019 Mar-Apr;30(2):517-519.
3. Banikarim C, et al. Breast disorders in children and adolescents. Available at https://www.uptodate.com/contents/breast-disorders-in-children-and-adolescents
4. Donald E Greydanus, et al. Breast disorders in children and adolescents. Prim Care 2006 Jun;33(2):455-502.
5. Jenkins RR. The breast. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders-Elsevier; 2004. p. 662–3.

Tablo 1. Hematolojik hastalılarda aksesuar meme başı dokusu (politeli) görülme sıklığı

Hematolojik Hastalık	*Total Sayı*	*Politeli Sıklığı*
Benign Hastalıklar	684	42(%6,1)
Hematolojik Maligniteler	343	35 (%10,2)
Akut Myeloblastik Lösemi	18	2
Myelodisplastik Sendrom	23	2
Akut Lenfoblastik Lösemi	2	0
Kronik Lenfositik Lösemi	36	4
Non-Hodgkin Lenfoma	83	4
Hodgkin Lenfoma	25	1
Kronik Myeloid Lösemi	22	4
Diğer Myeloproliferatif Neoplaziler	71	11
Multiple Myelom	57	6
Waldenstrom Makroglobulinemisi	3	1
Önemi Belirlenemeyen Monoklonal Gamopati	2	0
Histiositoz	1	0

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-04 Referans Numarası: 366

FOLLİKÜLER LENFOMANIN TRİPLE HİT HİGH GRADE LENFOMAYA TRANSFORMASYONU VE KEMOTERAPİ SONRASİ GELİŞEN SEKONDER ALL OLGU SUNUMU

Alemdar Jafarov[1], Shahla Shabanova[1], Valeh Huseynov[2]

[1]Azerbeycan Tıp Üniversitesi Törapatik Kliniği
[2]Azerbeycan Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezi

Giriş: C- MYC,BCL -2,BCL -6 Folliküler Lenfomanın (FL) patofizilojisinde anahatar rolü olan proteinlerdir. FL -in DBBL transformasyonun gözlenen bir durum olsa da, ancak MYC, BCL2,BCL6 genlerine sahip yüksek dereceli B hücreli lenfoma transformasyonu nadiren rastlanır. (Triple Hit,Double hit lenfoma)Göstereceğimiz vakada Foliküler Lenfoma tanısı konan,daha sonra beyinde (orbita tutulumu ile eşliğinde) hastada yüksek dereceli lenfomaya (YGB)kadar ilerlemesini izledik. OKİT yapıldıkdan 1 yıl geçmesine rağmen yeniden kemoterapi yapıldıkdan sonra relaps refrakter YGB hücreli Lenfomanın ALL'ye dönüşmesini izledik.

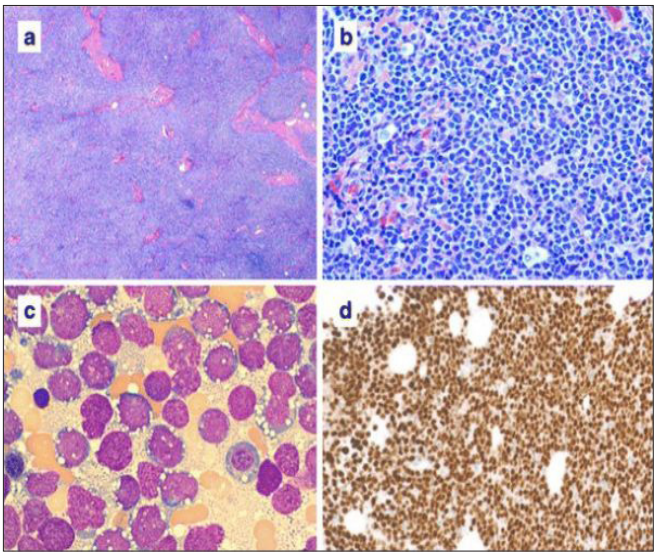
Case Report: 58 yaşlı erkek hasta Hiperlökositoz ve sol supraclavicular alanda şişkinlik sebebiyle Hematoloji bölümüne baş vuruyor.Hastada tam kan tahlilinde: WBC 14.76 x10^9/L,Neutr 1.93 x 10^9/L,Lenfosit 11.43 x 10^9/L,Hb 8.7 g/dL,PLT 11 x10^9/L, ESR 80 mm/h, Biokimyasal labortuvar sonuçları: LDH 7050, Bilirubin (total) 0.650, Kreatinin 1.58,CRP 43.32, Albumin 3.94.Hastaya LAP ile alakalı olaraq BT (Toraks,Batın) çekildi. Sol supraklaviküler alandan üst mediastene kadar 6.5 cm LAP görüldü. Kemik iliği aspirasiyon,biopsi, Flow sitometri tetkiklerine göre Follikulyar Lenfoma teşhisi konuldu. Hasta 6 kür R- Bendamustin kemoterapi aldı ve kemoterapiden sonra hastada mide bulantısı, baş dönmesi, baş ağrısı alakali olarak çekilen Kranial MR sonuçlarında 4 cü ventrikulda,sağ parietalda CNS Lenfoma uyumlu kitle(orbita tutulumu ile eşliğinde) tesbit edildi.Hastada Beyin Cerrahı tarafından yapılan biopsi sonucunda:Germinal Merkez kaynaklı Diffuz Büyük B hücreli Lenfoma.Hasta RMPV ile induksion,ardından OKİT ile konsolidasiyon yapıldı.OKİT den sonra 1 yıllık remisyondan sonra hastada yeniden nüks oldu(hiperlökositoz,LAP) Kemik iliği aspirasyonu, biopsisi alındı ve sonuç olarak: Kronik B Limfoproliferativ hastalık,CD 10 pozitiv,CD19 (Bir az solğun),CD20, CD22,yüzey hafif zincirler kappa tipindedir. B-lenfoid hücrelerde CD10-%95, CD25-60% ve CD200, CD23, CD38 pozitif-40 %. Relaps olmuş hastadan yeniden Lenf nodu tru-kut biopsisi (Servikal) alınan hastada: Germinal merkez hücreli,Yüksek gradlı B hücreli neoplastik infiltrasyon.Ki -67-90 %,C -myc pozitiv -70 %,BCL-2,BCL- 6 pozitiv,SOX11 neqativ, TdT neqativ,CD 79 A pozitiv,CD 20 ekspresyonu zayıf. Hastanın PET CT sonuçunda Supra ve infradiafragmatik alanlarda lenfoma tutulumu-malign karakterde yoğun bulky LAP kitleleri,Dalak dalak tutulumu,apendiküler ve aksiyal iskelette diffüz yoğun kemik iliği tutulumu.Her 2 hemitoraksta sağda 8 cm, solda 3.5 cm plevral effüzyonlar. Mezenterde hafif yoğunlukta hipermetabolik 1 sm multipl sayıdaki mezenterik lenf nodu tutulumları.Hastanın teşhisine esasen R-DHAOX protokolu uygulandı. Lakin hastanın kreatinin klirensi artmış olduğu için 50% doz azaldı. KDM den sonra hasta hem klinik ve labaratuvar sonuçlarına göre remisyona girdi.Hasta tedaviden 3 haftalık takipden sonra yeniden baş vurdu. Tedavi sonrası hastalığın değerlendirmede WBC 20 x10^9/L,Hb 10 g/dl,PLT 80 x10^9/L. Periferik yaymada Blastlar görüldüğü için hasta yeniden kemi iliği aspirasiyasyonu ve biopsisi sonuçu: 80% Blast,. Flow sitometri: CD20, CD22,CD9, tetraspanin CD81 pozitivdir. (Akut Lenfoblastik Lösemi).Teşhisden sonra GMALL protokolu başlandı. Protokolun ardından Kreatinin değerleri artan hasta dialize alındı. Dializle birlikte hastada kemoterapiye devam edildi. Lakin Kreatinin değerleri artdığından hasta Akut Böbrek yetmezliyinden eks oldu.

Sonuç: FL -in Agresif Yüksek Dereceli Lenfoma dönüştüğünü gördük. Bu hastanın O-KiT sonrası nüks etdi ve 1 kür Kemoterapi sonrasında ALL ye transforme oldu. Kemoterapi sırasında hastada Akut Böbrek Yetmezliği gelişti.Hastada GMALL protokolunun induksion fazı tamamlandı.Ancak hastalığın agresif seyri nedeniyle hasta kısa sürede eks oldu. Aldığımız sonuç bu tip hastalarda C myc, BCL 2, BCL 6 mutasyonları belirli bir hızda hastalığın seyrini kötü etkileyen prognostik gösterge olarak kalmıştır.

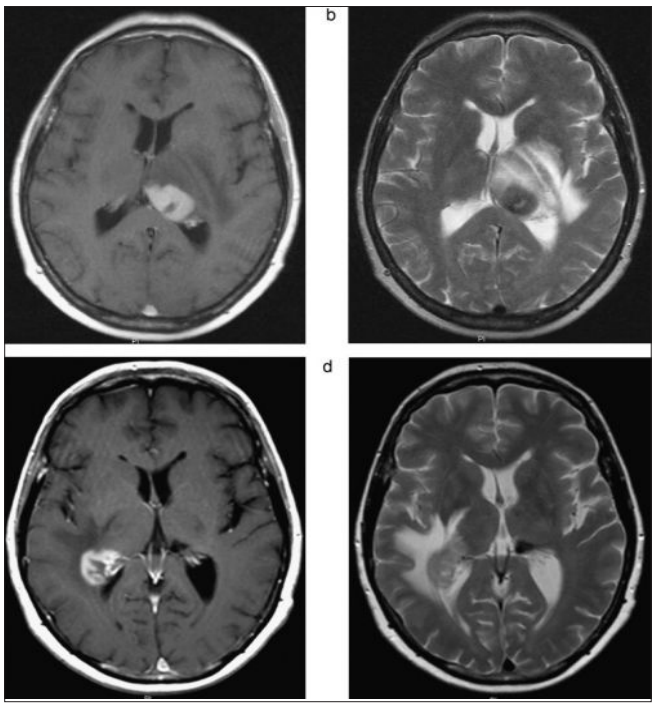
Anahtar kelimeler: Folliküler lenfoma, histologic transformation,triple hit lenfoma, double-hit lenfoma, MYC gen translokasyonu, BCL2, BCL-6 gen mutasyonu, Akut lenfoblastik lösemi, DBBL,Akut Böbrek Yetmezliği, High grade B Cell Lymphoma

Kaynaklar

1. Alina M Bischin Russell Dorer, et al. Transformation of Follicular Lymphoma to a High-Grade B-Cell Lymphoma With MYC and BCL2 Translocations and Overlapping Features of Burkitt Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report and Literature Rev, Clin Med Insights Blood Disorder.volume 10 2017 Feb 28
2. Casulo, C, Burack, WR, Friedberg, JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125:40–47
3. Afshin Shameli, Fariborz Rashid-Kolvear et al,Transformation of de novo high-grade B cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements to double-hit B lymphoblastic leukemia/lymphoma: a case report and review of literature, Hematopathology J (2020) 13:169–177,Springer Nature
4. Johnson, NA, Savage, KJ, et al, O. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. Blood. 2009;
5. Luo, DL, Liu, YH, et al F. B-cell lymphomas with concurrent MYC and bcl-2/IgH or bcl-6 translocations. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2013;42:
6. Yavuz Memis Bilgin, Rob Castel,MYC-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Leukemic Phase at Presentation: A Diagnostic and Therapeutic Challenge J Hematol. 2021 Apr;10(2):80-82.
7. Raju K. Vaddepally, Amal Hejab et,A rare case of follicular lymphoma transformed to a high-grade B-cell lymphoma in orbit, Clin Case Rep Wiley J. 2019 May; 7,1053–1056



Folliküler Lenfomanin High grade Lenfomaya transformasyonu sonucu lenf nodu BCL2,BCL6, Kemik iliği görünütüsü



Yüksek Gradli B hücreli Lenfomda beyin tutulumu

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-05 Referans Numarası: 26

PEDİATRİK KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE VENÖZ TROMBOEMBOLİZM OLGULARINDA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ VE SONUÇLARI

Firuza Damirkhanli[1], Fatma Burcu Belen Apak[2], Sıdıka Esra Baskın[3], Lale Olcay[2]

[1]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
[2]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) nedeniyle takip edilen pediatrik hastalar hem tromboembolizm, hem de kanama riski açısından yüksek risk taşıyan hastalardır. Hemodiyaliz (HD) programında olan kronik böbrek yetmezliği olgularının hem tromboza hem kanamaya yatkın olması, sıklıkla kullanılan antikoagülanların (anfraksiyone heparin ve enoksoparin gibi düşük malekul ağırlıklı heparinler (DMAH gibi) böbrekten metabolize edilmesi nedeniyle doz ayarlamalarında güçlüklerle karşılaşılması, bu vakaların izlemini ve tromboz durumunda yeterli antikoagülasyon sağlarken kanama riski de yaratmayacak şekilde tedavi edilmelerini güçleştirmektedir. Pediatrik KBY olgularında venöz tromboembolizm tedavisinde optimal enoksaparin dozunun araştırıldığı pediatrik çalışma bulunmamaktadır.

Amaç: Bu çalışmada amaç, kronik böbrek yetmezliği ve venöz tromboembolizm birlikteliği olan pediatrik olgularda tromboz tedavisi ve sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesidir.

Yöntem: Bu çalışmada 2000- 2020 yılları arasında hastanemizde takip edilen glomerüler filtrasyon hızı <50 ml/dk/1.73m^2, hemodiyaliz ve ya periton diyalizi programında olan, 0-18 yaş grubunda venöz tromboemboli görülen olguların geriye dönük olarak incelenmesi planlanmıştır. Çalışmamızda olguların, tromboz yerleri, tromboz risk faktörleri, izlemdeki antifaktör Xa düzeyleri, tedavi sonuç ve yan etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Veriler Microsoft Excel 2010 programında analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 12 olgunun (Kız/Erkek:6/6), venöz tromboz ortalama tanı yaşı 11,8 yaştı [3,5- 17,9-(minimum-maksimum)]. Hastaların tümünde kreatin klirensi <30ml/dk/1,73m^2 olup tümü hemodiyaliz programında idi. Hastalarda tromboz lokalizasyonu değişkendi, en sık görülen tromboz lokalizasyonu eksternal iliak ven (%26) ile juguler ven (%21) idi. Venöz tromboembolizm gelişen 9 (%75) hastada kalıtsal trombofili mevcuttu. En sık görülen kalıtsal trombofili risk faktörü faktör VIII yüksekliği idi. Tüm hastalara enoksoparin tedavisi başlanmıştı. Oniki hastadan 8'ine (%66.6) 50 U/kg/gün (0.5 mg/kg/gün) enoksoparin başlanmıştı. Bir olguya 100 U/kg/gün, 1 hastaya 66 U/kg/gün, 1 hastaya 62,5U/kg/gün, 1 hastaya 25U/kg/gün enoksoparin günde tek doz başlanmıştı. Tedavi sonrası antifaktör Xa düzeyine ilk bakılma zamanı 4,6 gün [4,0- 14,0-(minimum-maksimum)] idi. Toplam 3 hastada antifaktör Xa takibi yapılmamıştı. Ortalama antifaktör Xa düzeyi 0,58 U/ml [0,15- 1,58-(minimum-maksimum)] idi. Antifaktör Xa düzeyine bakılma sıklığı ortalama 8,9 gün [5,5- 21,0-(minimum-maksimum)] saptandı. Enoksaparinle ortalama tedavi süresi 2,6 ay [1,0- 6,0-(minimum-maksimum)] olarak bulundu. Olguların tümünde trombozun rekanalize olduğu görüldü. Bir olguda tedavi yan etkisi olarak hafif dereceli mukozal kanama saptandı. Olguların 4'ünün (%33) primer hastalık ilişkili nedenlerle kaybedildiği ancak tromboz nedeniyle ölüm olmadığı görüldü.

Sonuç: Kronik böbrek yetmezliği olan çocuk olgularda tromboz tedavisi sırasında enoksaparin kullanımı sırasındaki en önemli çekince artmış kanama riskidir. Pediatrik hemodiyaliz hastalarında venöz tromboembolizm tedavisinde optimal enoksaparin dozunu ve enoksaparin ilişkili kanama oranını bildiren çalışma bulunmamaktadır. Erişkin çalışmaları kreatin klirensi düşük olgularda %50 doz azaltmayı önerirken, çocukta yapılmış tek farmakokinetik çalışma %30 doz azaltmayı önermektedir. Çalışmamızda merkezimizde %75 olguda enoksaparin dozunun 50 U/kg/gün olduğu, dozun %75 azaltılmış olduğu görüldü. Çalışmamızın bulguları ışığında kreatin klirensi <30 m/dk/1.73 m^2 olan ve HD programında olan, venöz tromboemboli geçiren pediatrik olgularda enoksaparinin; 50 U/kg/gün diyaliz dışı günlerde subkutan, diyaliz günlerinde 50 U/kg/gün diyaliz devresi içine yapılmasının, tromboz tedavisi açısından etkili ve yan etki profili bakımından güvenli olduğu düşünülmüştür. Bu konuda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: venöz tromboembolizm, kronik böbrek yetmezliği, anti- faktör Xa, enoksaparin

Kaynaklar

1. Keattiyoat Wattanakit, Mary Cushman.Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms Current Opinion in Pulmonary Medicine: September 2009 – Volume 15- Issue 5 – p 408-412.
2. Monagle, Paul et al. "Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest vol. 141,2 Suppl (2012): e737S-e801S.
3. Paul Hornung, Meriem, Friedo W Dekker, Karin AH K, A Huisman, L Jakuzi, W J W. Bos,F R.Rosendaal, M C. Verhaar, G Ocak. Dosage reduction of low weight heparin in patients with renal dysfunction: Effects on anti-factorXa levels and clinical outcomes.PLOS ONE. 2020 Oct 1;15(10):e0239222
4. Moffett BS, Lee-Kim Y, Galati M, Mahoney D, Shah MD, Teruya J, Yee D. Population Pharmacokinetics of Enoxaparin in Pediatric Patients. Ann Pharmacother. 2018 Feb;52(2):140-146. doi: 10.1177/1060028017734234. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28962537.
5. Crowther M, Lim W. Low molecular weight heparin and bleeding in patients with chronic renal failure. Curr Opin Pulm Med. 2007 Sep;13(5):409-13. doi: 10.1097/MCP.0b013e328216430d. PMID: 17940486.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-06 Referans Numarası: 598

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROMUNA EŞLİK EDEN ALVEOLAR HEMORAJİ OLGUSU

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Mustafa Özgüroğlu[3], Nurhan Seyahi[4], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Hemolitik üremik sendrom (HÜS); trombositopeni, hemolitik anemi ve renal disfonksiyon ile karakterize bir trombotik mikroanjiyopativ(TMA) tablosudur. HÜS'te en çok bilinen sebep olan Shiga toksin üreten *Shigella dysenteriae* tip 1 ve *Escherichia coli* O157:H7 enfeksiyonu, çocuklarda sık (>%80) görülürken [1]; erişkinlerde sporadik olarak veya lokal salgınlara bağlı bildirilmiştir [2]. Bunlar dışında otoimmün hastalıklar, malinite ya da ilaçlar gibi nedenlerlerle oluşan HÜS tabloları "atipik" (aHÜS) olarak isimlendirilir ve alternatif kompleman aktivasyonuyla arteriollerde mikrotrombüs oluşturur. Patofizyolojisinde diffüz endotelyal hasar yatmakta

olup başvuru kliniği etkilenen organlara bağlı olarak değişir. En çok etkilenen organ böbrek olarak karşımıza çıkar. Pulmoner hemoraji ve pulmoner emboli vakaları da nadir olarak bildirilmiştir. Pulmoner hemoraji ne kadar nadir olarak raporlansa da HÜS'te kötü prognoza işaret eder [3].

Amaç: Kemoterapi ilişkili aHÜS olgusu üzerinden az görülen bir komplikasyon olan alveolar hemorajiye vurgu yapılması amaçlanmıştır.

Olgu: 45 yaşında erkek hasta β-HCG: 200.000 mIU/mL nedeniyle yapılan orşiektomi ve görüntülemeyle metastatik mikst germ hücreli tümör tanısı almış. Uygulanan 2 kür bleomisin, etoposid, sisplatin kemoterapi rejiminden 1 hafta sonra ekstremitelerde akral soyulma (Resim 1) ve nöropatik şikayetlerle başvurdu. Tetkiklerinde replasmana dirençli pansitopeni, non-oligoürik akut böbrek hasarı, indirekt hiperbilirubinemi ve LDH yüksekliği saptandı. Periferik yaymasında her alanda üç-dört fragmante eritrosit mevcuttu. Coombs testleri ve romatolojik belirteçleri negatifti. Haptoglobin düşük görülürken PNH için yapılan FLAER testi negatif saptandı. Koagülasyon parametrelerinin normal olması üzerine TMA değerlendirildi. TTP ön tanısıyla plazmafereze alınan olguda ADAMTS-13 enzim düzeyi normal görüldü, inhibitöre rastlanmadı. Plazmaferez ve steroide rağmen kreatinin artışının devam etmesi üzerine yapılan renal biyopside TMA bulguları görüldü. Diyare öyküsü olmayan ve C3 kompleman düzeyi düşük gelen hastada aHÜS düşünülerek aşılama sonrası eculizumab tedavisi başlandı. Beta-HCG: 14 mIU/mL'ye kadar gerilediği için kemoterapisi sonlandırıldı. 1 ay sonrasında efor dispnesi gelişti. O dönemde trombositopenik olmayan hastada desatürasyon ve hemogram düşüşü görülmesi üzerine yapılan toraks görüntülemesi alveolar hemoraji ile uyumlu bulundu (Resim 2). Bronkoskopisinde alveolar hemoraji doğrulandı, lavaj kültüründe üreme görülmedi. Pulse steroid, plazmaferez ve hemodiyaliz tedavisine başlanan vakada solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyona geçildi. Takiplerinde endotrakeal aspiratında *Acinetobacter* ve *Klebsiella* spp üremesi gelişti ve yoğun bakımdaki 14. gününde kaybedildi.

Sonuç: Olgu kemoterapötiklere bağlı gelişmiş bir aHÜS vakasıdır; plazmaferez, steroid, eculizumab, hemodiyaliz tedavileri ile renal fonksiyonunda düzelme görülmesine rağmen alveolar hemoraji komplikasyonu sonucu kaybedilmiştir. Benzer vaka bildirimlerinde de mortalite nedeni alveolar hemoraji olarak görülmüştür [3]. İshalli HÜS olgularında pulmoner hemoraji ve ödemin görülmesi sıklığı <%1 olarak bildirilirken [4] aHÜS'e dair veri bulunmamaktadır. Literatürde alveolar hemoraji ile komplike 38 HÜS olgusu mevcut olup 21 tanesi yetişkin hastadır. Yedi vakada klinik değil postmortem bulgularla tanı konulmuştur.

Tartışma: Alveolar hemoraji görülen olgularda küçük damar vasküliti, immün kompleks aracılı vaskülitler ve pulmonorenal sendromların dışlanması önem taşımaktadır. Yüksek mortalite ve morbidite oranı nedeniyle alveolar hemoraji ile komplike aHÜS vakalarında diğer böbrek dışı tutulumlar konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. aHÜS olgularında alveolar hemorajinin geç dönemde ortaya çıkışı immünolojik süreçleri düşündürmektedir. Hemoptizi ya da nefes darlığı gibi klinik bulgular olmamasına rağmen otopside tanı alan olgular göz önüne alındığında bu komplikasyonun düşünüldüğü kadar nadir olmadığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Trombotik Mikroanjiopati, Atipik Hemolitik Üremik Sendrom, Alveolar Hemoraji, Eculizumab

Kaynaklar

1) Rhee, H., Song, S.H., Lee, Y.J. et al. Pandemic H1N1 influenza A viral infection complicated by atypical hemolytic uremic syndrome and diffuse alveolar hemorrhage. Clin Exp Nephrol 15, 948–952 (2011). https://doi.org/10.1007/s10157-011-0516-z

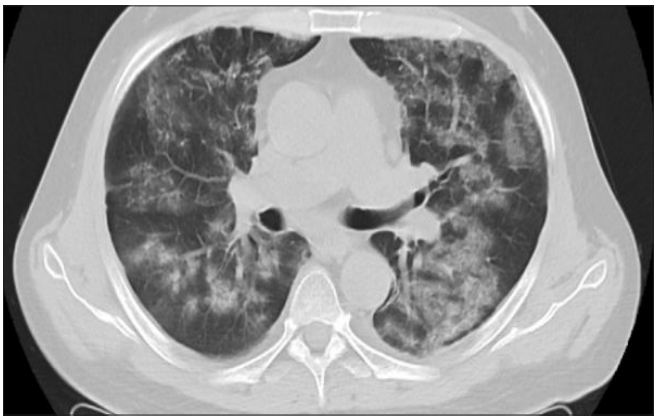
2) Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, et al. Origins of the E. coli strain causing an outbreak of hemolytic–uremic syndrome in germany. N Engl J Med. 2011;365:709–17

3) Torra R, Poch E, Torras A, Bombí JA, Revert L. Pulmonary hemorrhage as a clinical manifestation of hemolytic-uremic syndrome associated with mitomycin C therapy. Chemotherapy. 1993;39(6):453-456. doi:10.1159/000238992

4) Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr. 1994;125(4):511-518. doi:10.1016/s0022-3476(94)70001-x



Resim 1. Akral soyulma



Resim 2. Alveolar hemoraji

Erişkin Akut Lösemiler

P-07 Referans Numarası: 345

AKCİĞER ADENOKANSERİ SONRASI SEKONDER ALL VAKASI VE SEKONDER ALL İÇİN LİTERATÜR TARAMASI

Merve Kakcı[1], Aybike Erkoca[2], Ayşe Tuğçe Kırmaz[2], Aylin Fatma Karataş[1], Boran Yavuz[1], Ahmet Melih Arslan[3], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: B-ALL/LBL,çocuklarda en sık görülen olgunlaşmamış B hücrelerinin malignitesidir,ancak >60 yaş ikinci bir insidans zirvesi vardır(1).B-ALL/LBL'nin nedeni bilinmemektedir,ancak radyasyon ve/veya henüz tanımlanmamış enfeksiyöz ajanlarla ilişkili olabilir.B-ALL ayrıca spesifik genlerdeki belirli tek nükleotid polimorfizmleriyle de ilişkili görülebilmektedir(2).Sekonder ALL terimi; tedavi alıp almadığı gözetilmeden başka bir maligniteyi takiben ortaya çıkan ALL şeklinde tanımlanır.Tedavi ilişkili veya sekonder akut myeloid lösemi iyi bilinen WHO tarafından kabul edilmiş bir tanıyken sALL biyolojisi henüz tam tanımlanamamış nadir bir hastalıktır(3). Burada akciğer adenokarsinomu nedeni ile gemsitabin sisplatin KTsi ve ardından RT alan olguda takipleri sırasında B-ALL vakasını özetledik,konu ile ilgili lteratür taraması yaptık.VAKA 68 yaşında erkek hasta,2018'de hemoptizi ile başvurmuş.Sol akciğerde kitlesel lezyon saptanmış,trucut biyopsiyle EGFR negatif,ALK negatif Akciğer Adenokarsinom tanısı konmuş.Mediastinal ve hiler lenf nodlarında metastazları mevcut olup uzak organ metastazı saptanmamış.4 kür gemsitabin+sisplatin ve ardından 5 seans RT uygulanmış.KRT sonrası tedavisiz izleme alınan hastada nüks gelişmesi üzerine en son Nisan 2020'de olmak üzere SBRT uygulanmış. İzleme alınan hasta,2022 Şubat'ta hastanemize halsizlik ile başvurmuş. Tetkiklerinde WBC 2.8 10*3/uL, NEU 1.3 10*3/, LYM 0.7 10*3/uL, HGB 12.2 g/dL, PLT 55 10*3/uL,LDH 1055 U/L,saptandı.Pansitopeni, LDH yüksekliği

ve anlamlı kilo kaybı olduğu öğrenildi.Periferik yaymasında blast görülmesi üzerinekemik iliği biyopsisi yapıldı.Periferik kandan flow sitometri incelemesinde;blastik hücre oranı %27 olarak CD10+CD19+:%87,0, TDT OR 89,5 saptandı.Kemik iliği biyopsi ve flow sitometri sonuçlarıyla birlikte B ALL olarak değerlendirildi. Şekil 1,2,3,4,5,6).P190 ve p210 negatif saptandı.R-HİPERCVAD A protokolü başlandı,protokole uygun olarak SSS profilaksisi yapıldı.Tedavinin 14.gününde nötropenik ateş gelişti HRCTfırsatçı akciğer enfeksiyonuyla uyumlu olarak değerlendirildi. Profilaktik olarak başlanan mikafungine ek olarak amfoterisinB başlandı.Eş zamanlı seftazidim ve teikoplanin başlandı. Takipte klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak pnömoni tablosu geriledi.İzleminde nötrofil sayısı normal aralığa ulaşan hastaya kemik iliği biyopsi yapıldı.kemik iliği biyopsisi indüksiyon KTsine dirençli idi, kliniğimizde tedavisi devam etmektedir.

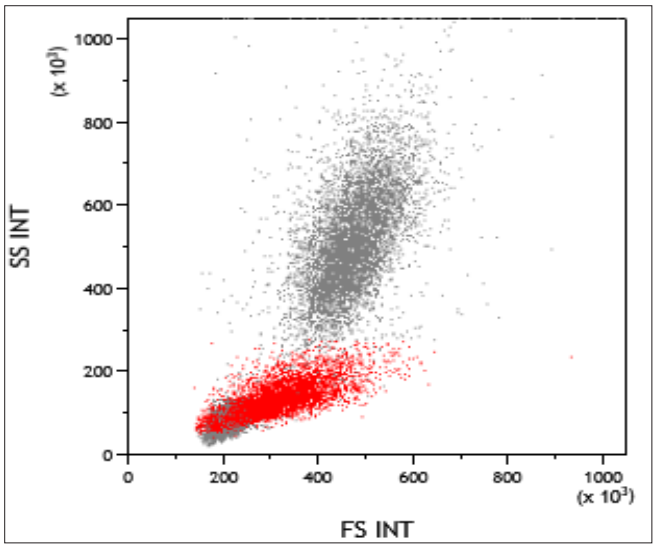
Tartışma: Solid maligniteler tedavi edildikten sonra sekonder malignite riski mevcuttur.Bu risk özellikle çocukluk çağı malignitelerinden sonra beklenen yaşam süresi uzun olduğu için önem taşımaktadır.Hastanın aldığı tedavileri incelendiğinde;gemsitabin ve sisplatin özellikle nötropeni toksisitesi olmakla birlikte bu etkileri maksimum 24 hafta sürmekte idi.RT ilişkili lenfoid malignite gelişim riski yayınlarda daha çok göze çarpmaktadır.KT ilişkili AML olguları WHO sınıflamasında iyi tanımlanmışken;sALL nadirdir. sALL, tüm ALL lerin yaklaşık %2 sini oluşturmaktadır(3).sALL de sitogenetik özellikler ve prognoz iyi tanımlanmamıştır.Bir çalışmada sekonder ALL de 11q23 aberasyonu sıklıkla görülmüştür(3).Başka bir çalışmada;primer tümörden ve alınan ilk tedaviden bağımsız olarak sALL de daha kötü özellikte sitogenetik değişiklikler gözlenmemiş ve sALL olması kötü prognostik kabul edilmemiştir (4).

Sonuç: sALL ler tüm ALL lerin yaklaşık %2 sini oluşturmaktadır. Farklı vaka serilerinde prognoz ve genetik özellikler açısından farklı mutasyonlar tanımlanmıştır. Hastalığın seyrini daha iyi belirlemek için daha geniş genetik çalışmalara ve daha büyük vaka serilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim vakamızda tanımladığımız gemsitabin ve sisplatin sonrası sekonder ALL literatürde tanımlanmamıştır.Ancak vaka hem KT hem RT aldığı için tam olarak hangi etkiyle sALL geliştiğini tesbit etmek mümkün değildir.Ayrıca tanımlanan vakada tanı anında kemik iliği aspirasyonu dry tap olarak geldiği için genetik özellikler açısından FISH değerlendirmesi yapılamamıştır.

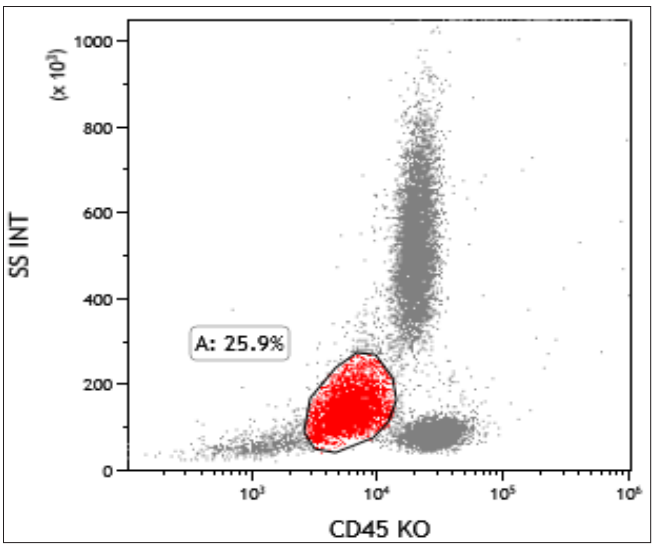
Anahtar kelimeler: B-ALL, sekonder ALL, radyoterapi

Kaynaklar

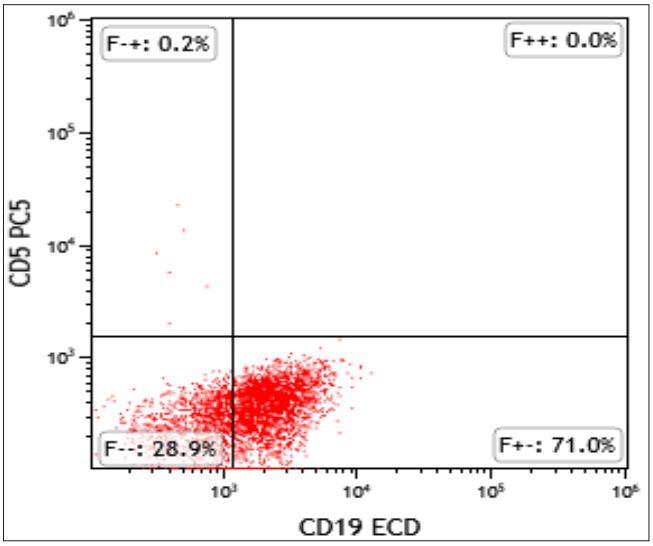
1. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Eur J Cancer Care (Engl) 2005; 14:53.
2. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. Blood 2012; 120:4795.
3. Shivakumar R, Tan W, Wilding G.E, Wang E.S, Wetzler M. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia—a review of 101 cases. Annals of Oncology 19: 1634–1638, 2008.
4. Kelleher N, Gallardo D, González-Campos J, Hernández-Rivas J.M, Montesinos P, Sarrá J, Gil C, Barba P, Guàrdia R, Brunet S, Bernal T, Martínez M, Abella E, Bermúdez A, Sánchez-Delgado M, Antònia C, Gayoso J, Calbacho M, Ribera J. Incidence, clinical and biological characteristics and outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia after solid organ or hematologic malignancy. Leukemia & Lymphoma; 57:1, 86-91, DOI: 10.3109/10428194.2015.1040013.



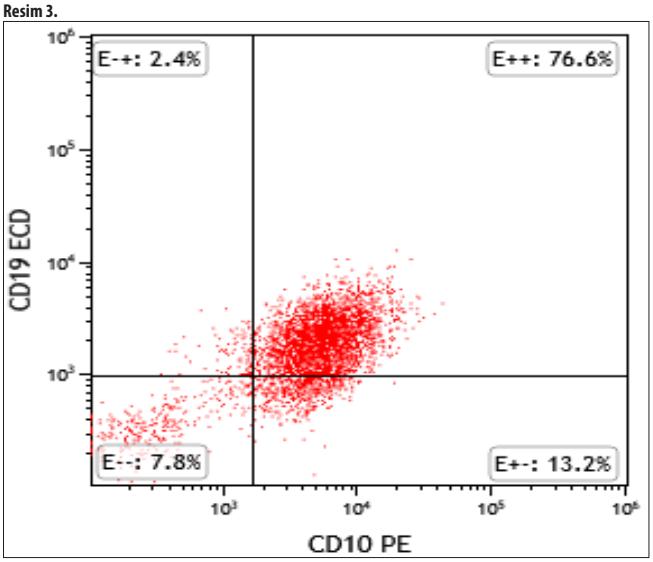
Resim 1.



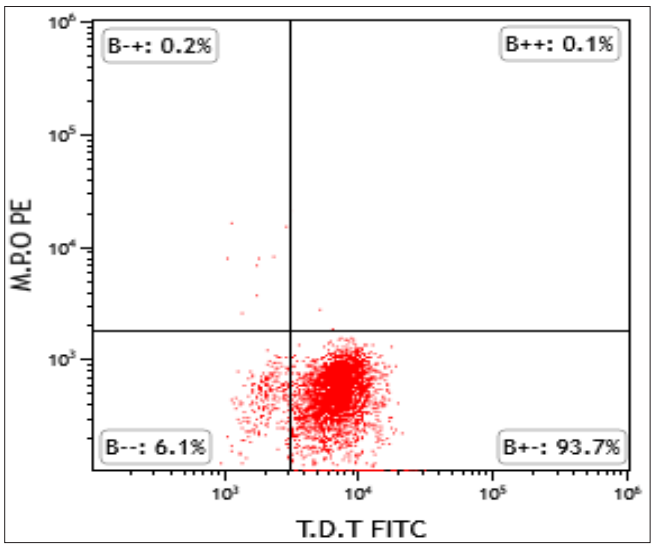
Resim 2.



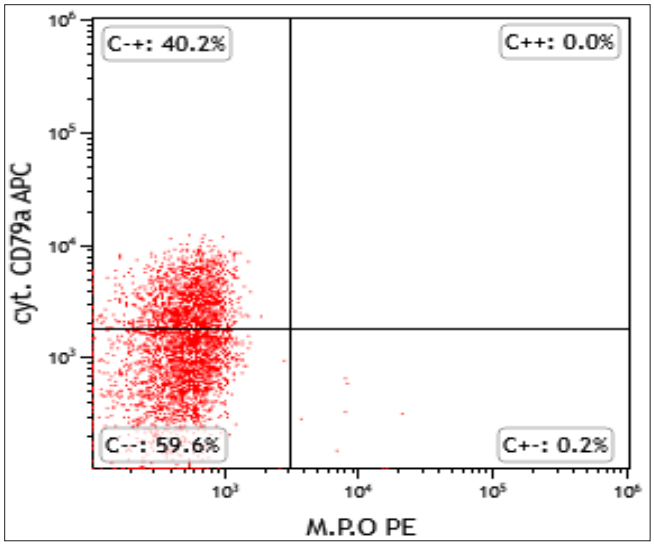
Resim 3.



Resim 4.



Resim 5.



Resim 6.

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-08 Referans Numarası: 601

CİDDİ DEMİR VE ERİTROSİT REPLASMAN TEDAVİSİ GEREKEN YAYGIN İNTERSTİSYEL TELENJİEKTAZİLİ OSLER WEBER RANDEU HASTASINDA BEVACİZUMAB

Enver Dablan[1], Ekin Kırcalı[1], Mesut Gümüşsoy[1], Meltem Kurt Yüksel[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kalıtsal hemorajik telenjiektazi (HHT) prevalansı 10.000 kişide 1.5 ile 2 dir [1]. Anemi, HHT hastalarında gastrointestinal telenjiektazlara bağlı çok sık bir semptomdur ve hastalarda transfüzyon bağımlılığına sebep olabilmektedir.Tedavide, tekrarlayan çift balon enteroskopi (DBE),argon plazma pıhtılaşması (APC) ve talidomit tedavi yöntmlerindendir.Talidomidin anjiyogenez üzerindeki etkileri gözönüne alındığında, diğer ANTİ-VEGF lerin HHT'li hastalarda faydalı olabileceği ileri sürülmüştür[6]Biz de olgumuzda bir anti VEGF olan bevacizumab sonrası transfüzyon ihtiyacı ciddi azalmış bir hastayı sunacağız

Anahtar kelimeler: kalıtsal hemorajik telenjiektazi, bevacizumab, telenjiektazi, APC uygulaması

Olgu: 51 yaşında bir kadın. Bilinen HT+Yüksek debili KY+PHT+ Herediter Hemorajik Telenjiektazi tanıları mevcut.Hastada 2 yıldır çarpıntı, halsizlik, aralıklı tekrarlayan melena ve burun kanaması ve ile başvurdu.

Hastamız 15 yıl önce HHT tanısı almış, tanıdan sonraki ilk 5 yıl 3-4 ünite/yıl eritrosit süspansiyonu(ES) alırken.Sonraki yıllar ES ihtiyacı ayda 1 e, 2018 yılından beri ayda 2 ye çıkmış. Hastaya ES ihtiyacındaki artış ve MDS ön tanısı üzerine 6 ay DARPOPOETİN EPO uygulandı,fakat yeterli laboratuvar ve semptomatik yanıt alınamadı ve tedavi sonlandırıldı. Sonrasında 1 defa olacak şekilde talidomit tedavisi verildi. Fakat hastanın yan etkiler konusunda yaşadığı çekinceler sebepli tedavi sonlandırıldı.

Hastanın yatışında yapılan endoskopik ve kolonoskopide:Mide fundus kardia korpusta 2-3 mmlik çok sayıda anjiodisplazi alanı. Bulbus ve duodenum II. ve III. kısımda 2-4 mm arasında çok sayıda anjiodisplazi alanı. Jejunumda 50 cm e kadar yaygın 2-3 mm arasında değişen çok sayıda anjiodisplazi alanı görüldü. Uygun alanlarda APK uygulandı. Kolonskopi:Çıkan kolonda aktif kanama odağı, anjiodisplazi izlenmedi.

Endoskopide yaygın düzeyde telenjiektazi sebepli ileuma koterizasyon uygulanmadı. Hastanın hb düşüşünün sık gerçekleşmesi APC tedavisinin zorluğu ve sık tekrarlama gerekliliği,kronik anemisi (hb:5,5—6,5) ve şiddetli semptomları sebepli anti-VEGF bilgilerinden faydalanarak bevacizumab planlandı. Bevacizumab tedavisi öncesi telenjiektazik odak sayısının azaltılması için haftada bir defa endoskopi ile 13 uygulama APC tedavisi uygulandı. Bu süreç boyunca haftalık 1000 mg ıv demir karboksimaltoz ve hemogram takibine göre ES replasmanı yapıldı.

06/2019 ile 12/2020 arasında sistem kaydı tarandığında hastanın aylık 4-8 ünite ES ihtiyacı olduğu görüldü ; 22/12/2020 de bevacizumab tedavisi 375 mg olarak 2 haftada bir defa IV uygulanmaya başlandı ve ES ihtiyacının 01/2021 ile 06/2022 yılları arasında aylık 1-2ü ye düştüğü görüldü.

Yöntem-Gereçler: Hastanın dosyası,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi elektronik sistemi olan Avicenna kayıtları kullanılmıştır.

Bulgular: Başvuruda hemoglobin düşüklüğü (4,9) mevcuttu.Başvuru döneminde yapılmış tetkiklerinde dalgalı ferritin değerleri (demir karboksimaltoz replasmanına bağlandı).Retikülosit oranındaki artış kan kaybına bağlandı.Hastanın darbopoetin uygulaması sonrası epo değerinde, tam kan parametrelerinde ve semptomlarda belirgin değişiklik olmaması sebepli MDS ön tanısından uzaklaşıldı.Hastanın başvurusunda yapılan tetkikler ve laboratuvar değerleri ek-1 dedir.

Tartışma: HHT tedavisi zor ve devamlılık gerektiren bir hastalıktır. Yoğun yeni damar oluşumu üzerinden ilerleyen sendromun tedavisinde antianjiogenetik ilaçların kullanımı yeni ufuklar açmaktadır.

Sonuç: Hastanın 13 uygulama APC ve sonrasında 12/2020 tarihli başlanan bevacizumab tedavisi sonrası eritrosit süspansiyon replasman ihtiyacının 4-8 ünite/aylık seviyesinden izlem süresi boyunca 01/2021 ile 06/2022 aylık 1-2 Ü ES replasman ihtiyacı seviyesine düştüğü görüldü.

Bu GIS yerleşimi olan HHT olgusu da bize literatürde olduğu gibi HHT tedavisinin mekanizmasında Talidomid ve Bevacizumab gibi yeni ANTİ-VEGF lerin HHT'li hastalarda faydalı olabileceğini göstermektedir [6]

Anahtar kelimeler: kalıtsal hemorajik telenjiektazi,osler weber randeu,talidomid, bevacizumab, APC

Kaynaklar

1. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, Nozaki J, Inoue S, Koizumi A. Japonya'nın kuzey kesiminde yerel bir toplulukta kalıtsal hemorajik telenjiektazinin genetik epidemiyolojisi. Hım Mutat. 2002; 19:140-148.
2. Canzonieri C, Centenara L, Ornati F, Pagella F, Matti E, Alvisi C, Danesino C, Perego M, Olivieri C. Kalıtsal hemorajik telenjiektazili hastalarda gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirilmesi ve genotipleri ile korelasyonu. Genet Med. 2014; 16:3–10
3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256829/
4. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Kalıtsal hemorajik telenjiektazi (Rendu-Osler-Weber sendromu) için tanı kriterleri Am J Med Genet. 2000; 91:66-67.
5. Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, Seyfert U. Kalıtsal hemorajik telenjiektazi hastaları nasıl yönetilir. Br J Hematol. 2015; 171:443–452.
6. Baysal, Mehmet, et al. "Thalidomide for the management of bleeding episodes in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: effects on epistaxis severity score and quality of life." Turkish Journal of Hematology 36.1 (2019): 43.

Anemi etyolojisine yönelik bakılan önemli değerler

FERRİTİN:32 (11-306)	SERUM DEMİR:23 ug/dl (60-180)	TDBK:254 ug/DL(250-450)	Sat%9 (13-45)
B12:129pg/ml (126-505)	Folik asit:6	Retikülosit %: %14 (0,5-1,5) 10/2019	
Sedim:67 mm/saat (0-30)	Crp:7,7 mg/L (0-5)		
BFT	KR:0,92 mg/dl(0,51—0,95)	Gfr:72 (>60)	Albümin:3,7
BUN :26 mg/dl (6-20)	Üre:56 mg/dl (13-43)	Üri asit:9,7mg/dl (2,6—6)	
LÖK:5,53*10'9(4,5-11)	PLT:411*10'9 (150-400)	Nöt:4,41*10'9 (1,8-7,7)	Lenf:0,58 *10'9 (1,5-4)
Hct:17,9% (35-47)			
EPO (4-25 Miu/mL)			
03/2018:165 Miu/Ml	15/05/2018:209 Miu/mL	08/2018:10,0 Miu/Ml	09/2020: >500 Miu/mL
KCFT Normal sınırlarda			
DİREKT VE İNDİREKT COOMBS NEGATİF			

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-09 Referans Numarası: 346

BEVACİZUMAB VE ZOLEDRONAT İLE TEDAVİ EDİLEN BİR ERİŞKİN YAYGIN HEMANJİYOMATOZİS OLGUSU

Süleyman Sami Güzel[1], Deniz Özmen[2], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, İstanbul,türkiye

Giriş: Klinik pratikte hemanjioma olguları ile sık karşılaşılırken, yaygın hemanjiomatozis nadir görülen bir durumdur ve daha çok çocukluk çağlarında tanı almaktadır. Patolojik olarak, viseral organlarda ve kemiklerde kistik/litik lezyonlarla ortaya çıkar. Histolojik bulgular hemanjioma ile benzerdir. Tanı radyolojik ve patolojik değerlendirme ile konulur.

Burada erişkin yaşta, viseral organlar ve kemiklerde tutulumla tanı alan bir yaygın hemanjiomatozis olgusu sunulmuştur.

Olgu: 43 yaşında, bilinen herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan kadın hastada, 4 yıldır olan bel, diz ağrıları nedeniyle yapılan görüntülemelerinde yaygın, birbirine benzer özellikte ekspansil ve çoğunluka sklerotik kemik lezyonları saptandı. Ayrıca çekilen bilgisayarlı tomografide, akciğer parankiminde en büyüğü sağ akciğer alt lob superior segmentte 13 mm olarak ölçülen irili ufaklı nodüler lezyonlar ve karaciğer sağ lob posteriorda en geniş yerinde 85 mm çapında ölçülen hipoekeoik karakterde lezyon bulundu.

Kemik lezyonları ön planda poliostotik tutulumlu fibröz displazi lehine değerlendirilmekle beraber malignite araştırılması amacıyla çekilen PET-BT görüntülemede, bahsedilen lezyonların FDG tutmadığı görüldü. Sağ akciğerdeki lezyondan yapılan wedge rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde, akciğer parankimi içinde multifokal odakta kapiller-kavernöz, venöz vasküler yapıların eşilik ettiği vasküler lezyonlar görülerek ön planda angiomatozis düşünüldü. Eş zamanlı olarak iliak kemikten yapılan biyopsi materyalinde benzer oluşumlar saptandı. Radyolojik ve histolojik bulgular beraber değerlendirildiğinde, hastada kemik ve viseral organ (kemik-karaciğer-dalak-akciğer) tutulumu ile giden multipl hemangiomlar/dissemine hemangiomatozisler olduğu düşünüldü.

Hastanın tedavisine ilk aşamada propronalol 40 mg 2x1/2 p.o. ve yaygın kemik lezyonları olması üzerine zoledronik asit 4 mg, ayda bir kez olmak üzere olarak başlandı. Tedavinin 3.ayında sağ humerusta diffuz angiomatozisle uyumlu yeni görünüm saptanması üzerine interferon (IFN-alfa 3/7)) tedaviye eklendi. IFN'nin başlangıcından itibaren 7. ayda yapılan PET görüntülemesinde eskisine kıyasla anlamlı bir fark saptanmaması ve kemik ağrılarında azalma olmaması nedeniyle IFN kesilerek bevacizumaba (10mg/kg, ilk başta 15 günde bir, ilerleyen dönemde 28 günde bir alacak şekilde) geçildi. Bevacizumab sonrası 3.ayda hasta ağrılarının azalmaya başladığını belirtti. Tedavinin 28. ayında çekilen PET-BT'de progresyon görülmedi. Takiplerinde saptanan demir eksikliği anemisi nedeniyle yapılan üst ve alt GİS endoskopilerinde hemanjiom görülmedi. Takiplerinde zolendronat tedavisi kesilen hasta hala bevacizumab ve propranolol almaktadır. Yakın zamanda yapılan MR görüntülemelerinde kemik lezyonlarında progresyon görülmemiştir, hasta komplikasyonsuz takip edilmektedir.

Tartışma/Sonuç: Olgumuzda bahsedilen yaygın hemanjiyomatozis; çoğunlukla çocukluk çağında görülmekle beraber, nadir de olsa erişkin yaşlarda ortaya çıkabilir. Literatürde erişkinlerde çoğunlukla asemptomatik seyrettiği bildirilmektedir. Bu olgularda malign transformasyon gelişmesi beklenmez. Bizim olgumuz hem viseral organ, hem de yaygın kemik tutulumu ve patolojik bulgularla beraber yaygın hemanjiyomatosis olarak değerlendirimiştir. Nadir görülen bir hastalık olduğundan, tedavisi hakkında yerleşik görüşler yoktur. Literatürde, bifosfanatların kemik yerleşimli hemanjiomlarda kullanıldığı ve anti-osteolitik ve anti-anjiogenik özelliklerinden bahsedilmektedir. İnterferon tedavisi altında klinik olarak cevapsızlık gelişen hastaya anti-VEGF bevacizumab başlanmış ve bevacizumab/propronalol/zoledronik asit kombinasyonuyla klinik yanıt görülmüş, progresyon saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: yaygın hemanjiyomatozis, erişkin, bevacizumab, zoledronat

Kaynaklar

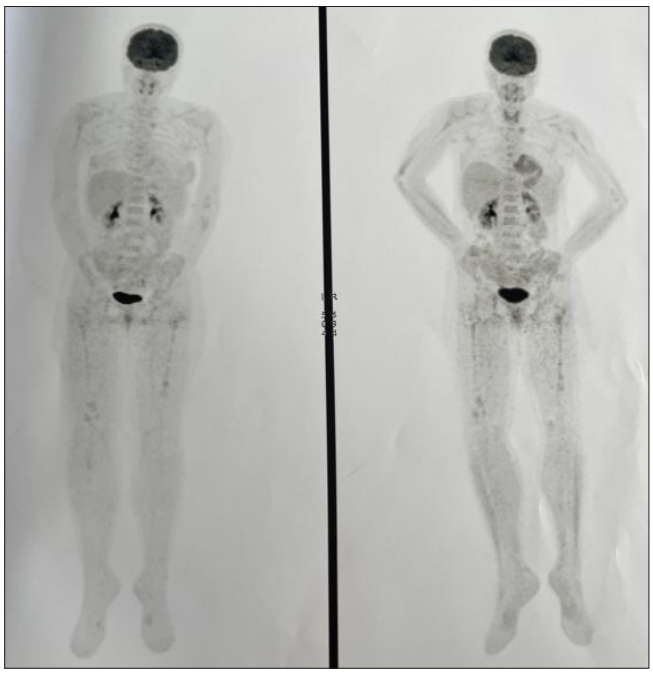
1) Glick ZR, Frieden IJ, Garzon MC, Mully TW, Drolet BA. Diffuse neonatal hemangiomatosis: an evidence-based review of case reports in the literature. J Am Acad Dermatol 2012; 67:898–903.

2) Richter GT, Friedman AB. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management. Int J Pediatr 2012; 2012:645678.

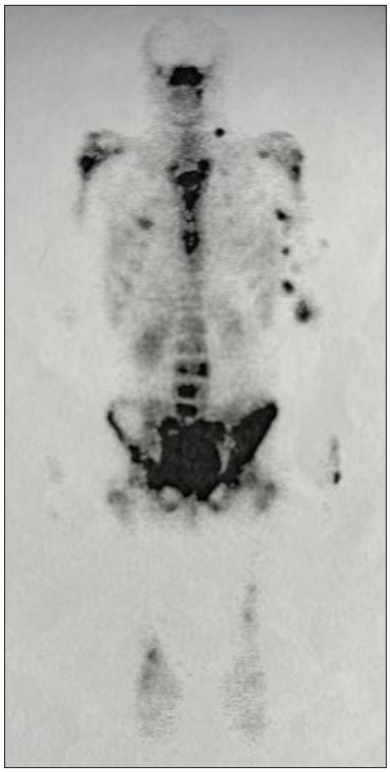
3) K O'Donovan, E P McCarron, K Mulholland, J Wieboldt, T E McManus, Disseminated adult haemangiomatosis without cutaneous involvement, QJM: An International Journal of Medicine, Cilt 114, Sayı 12, Aralık 2021, Sayfa 875–876,



Humerus başından proksimal 1/3 diafizi boyunca uzanan, medüller kavitede ekspansiyon ve komşu kortekste 'scalloping'e yol açmış, multilobule konturlu T2A hiperintens karakterde intramedüller lezyon izlenen MR görüntüsü



PET görünütülemesi



Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi Görüntülemesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-10 Referans Numarası: 604

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emine Ayça Nalbantoğlu[1], Ömer Vural Kaya[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[2], Hakan Kalyon[2], Taner Tan[2], Şirin Zelal Şahin Tırnova[1], Emre Osmanbaşoğlu[2], Ümit Barbaros Üre[2], Olga Meltem Akay[2], Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Mantle hücreli lenfoma (MHL), siklin D1 ekspresyonuna yol açan t(11;14) taşıyan non-Hodgkin lenfoma alt tipidir, vakaların %90'ından fazlasında t(11;14) görülür. Non-Hodgkin lenfomaların %6 'sını oluşturur, görülme sıklığı 1-2/100.000'dir. Klinik prezentasyon genellikle 60 yaşından büyük erkek hastalarda ve daha sıklıkla yaygın tutulum ile karakterizedir. Erkeklerde görülme oranı kadınların 3 katıdır. Ekstra nodal tutulum sıktır. En sık kemik ilini, karaciğer, dalak, Waldeyer halkası ve gastrointestinal sistem tulumu görülür. Santral sinir sistem tutulumu ise nadir olarak görülür (1). Nakil yapılmaya uygun hastalarda, yüksek doz sitarabin, rituksimab temelli kemoterapi rejimleri sonrası kök hücre nakli tedavinin temelini oluşturur. Biz bu çalışmada, merkezimizde MHL tanısıyla tedavi alan ve nakil yapılan hastaların sonuçlarını analiz etmeyi hedefledik.

Metod: Merkezimizde MHL tanısıyla tedavi alan ve nakil yapılan hastaların demografik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak kaydedildi ve analiz edildi.

Sonuçlar: Merkezimizde otolog/allogejenik kök hücre nakli yapılan toplamda 20 hastanın sonuçları paylaşılmaktadır. Hasta özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların medyan yaşı 66'dır (46-71). Hastaların %80'ı erkektir. Evre 3-4 hastaların oranı %90'dır. Ekstranodal tutulum %80 oranında görülürken yarısında kemik iliği tutulumu vardır. 20 hastanın 4'unde Blastoid / Pleomorfik tip MHL tespit edilmiştir. 17p delesyonu / TP53 mutasyonu bakılan 7 hastanın 3'ünde mutasyon saptanmıştır. %85 hastanın MIPI skoru orta ve yüksek iken MIPI-C skoru yüksek-orta ve yüksek olan hastalar %66'lık bölümü oluşturmaktadır. Hastaların %95 oranında ilk tedavi rejimi yüksek doz Ara-C içeren kemoterapi rejimleri olmuştur. Tedavi sonrasında nakil planlanan hastalarda tedavi yanıtı ise tamamında CR'dır. 3 yıllık progresyonsuz sağkalım %85 olarak bulunmuştur (Şekil 1). 20 hastanın 18'ine otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılmış olup, 16 hastaya ilk tedavi sonrası konsolidasyon amaçlı, ilk tedavilerinde OKHN yapılmamış olan 2 hastaya ise relaps sonrası kurtarma tedavilerini takiben yanıt elde edilmesi sonrası uygulanmıştır. 2 hastaya ilk tedavi sonrası (65 ve 67 yaşında hastalar) Allojenik kök hücre nakli (AlloKHN) uygulanmıştır. Allojenik nakil yapılan hastalardan ilkine blastoid MHL nedeniyle, ikincisine ise 17p mutasyonu pozitif olması sebebiyle AlloKHN uygulanmıştır. Her 2 hasta da +15. Ve +16. Ayında tam remisyonda takip edilmektedir. Tüm hastalarda nakil sonrası progresyonsuz sağkalım medyan 41 aydır. (Şekil 2). OKHN sonrasında 4 hastada relaps görülmüş olup hepsi ibrutinib bazlı tedavi almıştır. Relaps görülen hastaların ikisine AlloKHN uygulanmıştır. Medyan 31 aylık takipleri sonunda hastaların hepsi hayattadır ve 3-yıllık OS %100'dür.

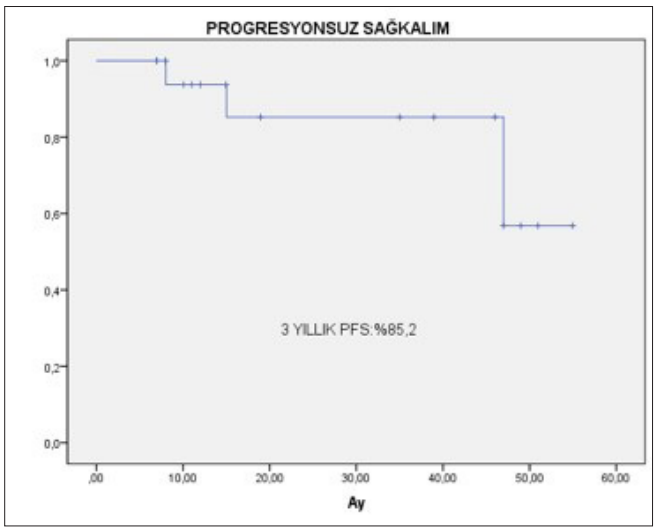
Sonuç: Sık görülmeyen bir non-Hogdkin lenfoma alt tipi olan mantle hücreli lenfomada kesinleşmiş tedavi rejimleri bulunmamaktadır. Hasta özelinde, sahip oldukları risk faktörlerine göre tedavi rejimleri belirlenmektedir. Sıklıkla otolog kök hücre nakli ile tamamlayıcı tedaviye gidilse de riskli hastalarda Allojenik kök hücre nakli yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, Otolog kök hücre nakli, 17p delesyonu, Allojeneik Kök Hücre Nakli, sağkalım

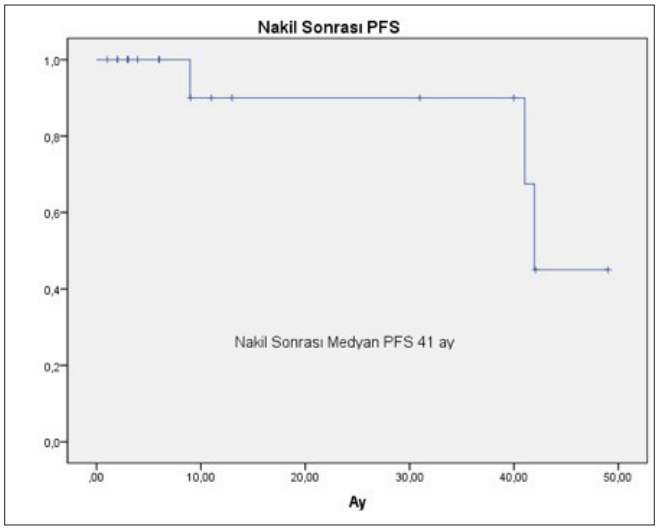
Kaynaklar

1- Williams Hematology, 10e

2- Harrison 21E, Chapter 108: NonHodgkin's Lymphoma



Şekil 1. Progresyonsuz Sağkalım



Şekil 2. Nakil Sonrası Progresyonsuz Sağkalım

Tablo 1. Hasta Demografik Özellikleri

Özellik	*N:20 hasta*
Yaş; medyan (aralık)	66 (46-71)
Cinsiyet; K/E	6/14
ECOG ECOG: 0 ECOG: 1	12 (%60) 8 (%40)
Evre Evre II Evre III Evre IV	2 (%10) 4 (%20) 14 (%70)
Kemik İliği Tutulumu	9 (%45)
Ekstranodal Tutulum	16 (%80)
Bulky kitle (>5 cm)	7/14 (%50)
Blastoid veya Pleomorfik Tip	4/20 (%20)
17p del/TP53 mut (+)	3/7 (%42)
Ki-67 <%30 >%30	N:15 9 (%60) 6 (%40)
MIPI Düşük Orta Yüksek	3 (%15) 8 (%40) 9 (%45)
MIPI-C Düşük Düşük-Orta Yüksek-Orta Yüksek	n:15 0 5 (%33,3) 7 (%46,7) 3 (%20)
İlk Tedavi Yüksek Doz Ara-C içeren KT R-Bendamustin	19 1
İlk Nakil Öncesi Remisyon Statüsü OKHN CR1 CR2	18 16 2 2 2
AlloKHN CR1	2

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-11 Referans Numarası: 165

NADİR BİR PANSİTOPENİ NEDENİ VİSSERAL LEİSHMANİASİS:OLGU SUNUMU

Yağmur Yatkın Keleş[1], Ali Tekbaş[1], Vahap Okan[1]

[1]*Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi*

Giriş: Visseral Leishmaniasis (VL), Kala Azar, Leishmania protozoonun neden olduğu, retiküloendotelyal sistemi etkileyen ve tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanan sistemik bir hastalıktır(1-2). Dünyada 98 ülkede endemik olan bu hastalık ülkemizde Ege, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik olarak görülmektedir(3).Zoonotik bir enfeksiyon olan VL'nin ana rezervuarı Akdeniz bölgesinde köpek, tilki, çakal ve diğer kemiricilerdir. Etkenin insana geçişindeki vektör enfekte dişi kum sinekleridir (Phlebotomus, tatarcık, yakarca)(3). Tatarcık sineklerinin ısırması ile bulaştırılan promastigotlar mononükleer fagositleri infekte ettikten sonra zorunlu hücre içi paraziti olan amastigot formunu alır. Amastigotlar daha sonra retiküloendotelyal sisteme geçerek kemik iliği, lenf nodları, dalak ve karaciğere yayılırlar(1-3).Sıklıkla çocuklarda nadiren de erişkinlerde görülen VL'ye ait klasik yakınma ve bulgular, ateş yüksekliği, halsizlik, kilo kaybı, belirgin splenomegali, pansitopeni ve hipergammaglobulinemidir(1-4). Kesin tanı dokuda amastigot formların gösterilmesi veya kültürde mikroorganizmanın üretilmesi ile konur(5-6). Burada halsizlik,iştahsızlık,kilo kaybı ve üşüme titreme yakınmaları ile Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve masif splenomegali, pansitopeni saptanıp kemik iliği aspirasyonunda amastigotların görülmesi ile VL tanısı alan ve lipozomal amfoterisin B tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulgularında tam düzelme sağlanan 59 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu: 59 yaşında erkek hasta yaklaşık 1 aydır olan halsizlik,kilo kaybı ve üşüme titreme şikayetiyle tarafımıza başvurdu, devamlı uyuma isteği ve belirgin iştahsızlığı olup son bir ayda yaklaşık 10 kg kaybettiğini belirtti. Olgunun daha öncesine ait belirgin bir yakınması ya da bilinen başka hastalığı yoktu. Genel durumu orta, halsiz ve soluk görünümlü idi. Sistemik muayenesinde batın distandü, karaciğer kot altı 2 cm, dalak ise inguinal hatta kadar uzanmış ve orta hattı geçmiş, sert olarak ele geliyordu. Periferik lenfadenopati ya da kemik hassasiyeti saptanmayan hastanın diğer sistem muayeneleri olağandı. Tüm batın ultrasonografide karaciğer sağ lob kraniokaudal uzunluğu 18 cm (hepatomegali), dalak oblik boyutu 22,5 cm (masif splenomegali) saptandı.Tam kan sayımında hemoglobin: 9.5 g/dL, beyaz küre: 1340/mm^3, trombosit:56.000/mm^3, nötrofil:580/mm^3, lenfosit:680/mm^3, monosit:80/mm^3, ortalama eritrosit hacmi: 83,8 fL (75- 88 fL), eritrosit sedimentasyon hızı: 48 mm/saat olarak saptandı. Periferik kan yayması uyumlu idi. Biyokimyasal tetkiklerinde CRP:98 mg/L,IgG:20,6 g/L,albumin:24 g/L, globulin:38 g/L saptanmış olup diğer karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri normaldi.Hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı.Yapılan akım sitometrik analizinde klonal blastik hücre artışına rastlanmadı.Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde; çok sayıda amastigot formları izlendi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile VL tanısı konulan hastaya intravenöz lipozomal amfoterisin-B 5 mg/kg/gün dozda başlandı. Tedavi başlandıktan sonra 48. saatte ateş yüksekliği kontrol altına alındı. Hastaya lipozomal amfoterisin-B, 5 mg/kg/gün aralıksız 5 gün süre ile verildi (toplam doz 25 mg/kg). Beşinci gün sonunda lökosit, trombosit ve nötrofil sayısı normale dönen hastamızın kliniği tamamen düzeldi. 14. ve 21.günlerde lipozomal amfoterisin-B dozunun tekrarlanması planlanarak taburcu edilen hastanın 14.gün kontrolünde genel durumu düzelmiş, iştahı iyi ve dalak büyüklüğü gerilemiş saptandı.

Sonuç: VL ülkemiz açısından endemik olmasına rağmen nadir görülen bir hastalıktır. Ateş,kilo kaybı,masif splenomegali ve pansitopeni ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen bu hastalığın tanınması ve bir an önce tedavisinin başlanması hastalar açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Pansitopeni, masif splenomegali, Visseral Leishmaniasis

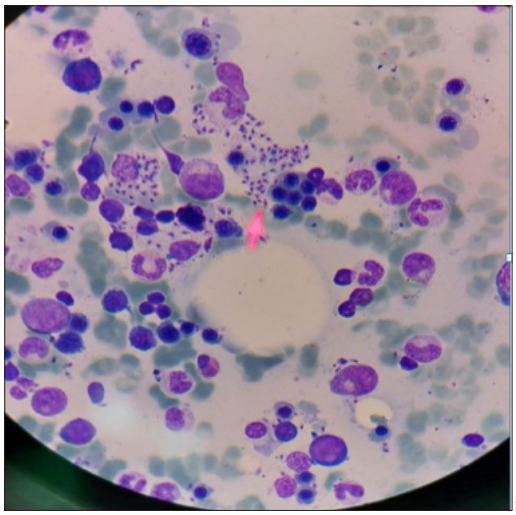
Kaynaklar

1. McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: Clinical syndromes and treatment. QJM 2014;107:7-14.
2. World Health Organisation. Control of the Leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis, 22-26 March 2010. Geneva: WHO Technical Report Series no:949.
3. World Health Organisation. Control of the Leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis, 22-26 March 2010. Geneva: WHO Technical Report Series no:949.

4. Ok UZ, Balcıoglu IC, Taylan Özkan A, Özensoy S, Özbel Y. Leishmaniasis in Turkey. Acta Trop 2002; 84:43-8.

5. Chappuis F, Sundar S, Hauli A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral Leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol 2007;5:873-82.

6. van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:309-22.



Şekil 1. Kemik iliği aspirasyon örneğinde makrofaj içinde amastigot formunda leishmania paraziti (May-Grünwald, Giemsa, x100)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-12 Referans Numarası: 108

PRİMER DİFFÜZ BÖBREK TUTULUMU İLE BAŞVURAN BİR MALT LENFOMA

Abdülkadir Karışmaz[1], Elif Suyanı[2], Mehmet Hilmi Doğu[3], Gülben Erdem Huq[4], Şermin Altındal[1], İstemi Serin[1], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı., Hematoloji Bilim Dalı, Liv Hospital Ulus
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

Giriş: Non-Hodgkin lenfomaların %5-17'sini oluşturan marjinal zon lenfoma (MZL), mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, dalak MZL ve nodal MZL alt tiplerini içerir. Marjinal zon lenfoma, sekonder lenfoid foliküllerin marjinal zonunda bulunan B lenfositlerinden köken alır ve genellikle güçlü antijenik girişin meydana geldiği splenik ve MALT'ın beyaz pulpasında gelişir.

Mide, MALT için en yaygın anatomik bölgedir ve bunu deri, akciğerler, bağırsaklar ve oküler adneks takip eder. MALT genellikle enfeksiyon veya otoimmün bozuklukların bir sonucu olarak kronik inflamasyona sekonder gelişir.

MALT için tanımlanmış 4 kromozomal translokasyon vardır: t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32) ve t(1 ;14)(q22;q32). t(11;18), MALT lenfoma ile karakterize edilen ilk translokasyondur. Bu translokasyon, kromozom 11q21 üzerindeki api2 genini ve kromozom 18q21 üzerindeki malt1 genini bozarak yeni bir api2-malt1 kimerik geni ile sonuçlanır. Buna karşılık, t(14;18), t(1;14) ve t(3;14) sırasıyla malt1, bcl10 ve foxp1 genlerini yan yana getirir ve IgH geni bunların yukarı regülasyonu ile sonuçlanır. Bugüne kadar, t(11;18), t(14;18) ve t(1;14)'ün NF-kB yolunu aktive ettiği gösterilmiştir.

Biz vakamız ile, primer diffüz renal tutulum ile başvuran bir MALT lenfoma olgusunu sunmaktayız.

Olgu: Yetmiş yedi yaşında kadın acil servise böbrek yetmezliği ile başvurdu. Özgeçmişinde ve fizik muayenesinde özellik yoktu. Beyaz küre sayısı: 5,61x10^9/L, nötrofil sayısı: 12,65x10^9/L, hemoglobin: 12 g/dL, trombosit sayısı: 249x10^9/L, kan üre azotu: 153 mg/dL, kreatinin: 3,94 mg/dL. Periferik yayma ve karaciğer test sonuçları normaldi. Hepatit B serum (HBs) antijeni, Anti-HBs antikoru, Anti-HCV ve Anti-HIV test sonuçları negatifti. Böbrek biyopsisinde normal böbrek dokusunun yerini alan yaygın lenfoid hücre infiltrasyonu ortaya konuldu. İmmünohistokimyasal boyamada CD20, CD38, kappa, IgD pozitif, CD3, lambda, siklin D1, CD5, CD23, CD43, lambda negatif bulundu. Ki-67 %10 idi. Ayrıcı tanıya ekstranodal MZL ile lenfoplazmositoid lenfoma alındı; yaygın IgD pozitifliği nedeniyle hastaya MALT tip MZL tanısı konuldu. Evreleme için yapılan tüm vücut florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG PET/BT) her iki böbrekte yaygın FDG tutulumu gösterdi, başka odak saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde tutulum görülmedi.

Tartışma ve sonuç: Akut böbrek yetmezliği ile kliniğe başvuran ve MALT tanısı alan bu olgu literatür için özgün nitelikler barındırmaktadır. Literatürdeki olgular incelendiğinde renal MALT olgularına renal kitle ile tanı konulduğu; ancak bizim vakamızda ise iki böbreğin de MALT lenfoma ile diffüz infiltre olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, MALT, diffüz tutulum, böbrek yetmezliği

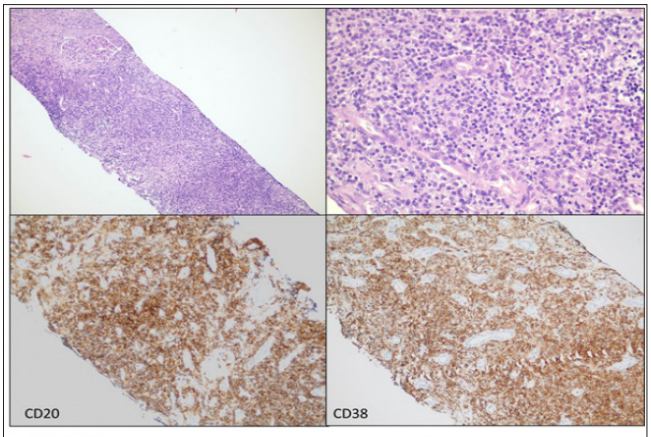
Kaynaklar

1. Joshi M, Sheikh H, Abbi K, Long S, Sharma K, Tulchinsky M et al. Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies. Ther Adv Hematol 2012;3:275-290.

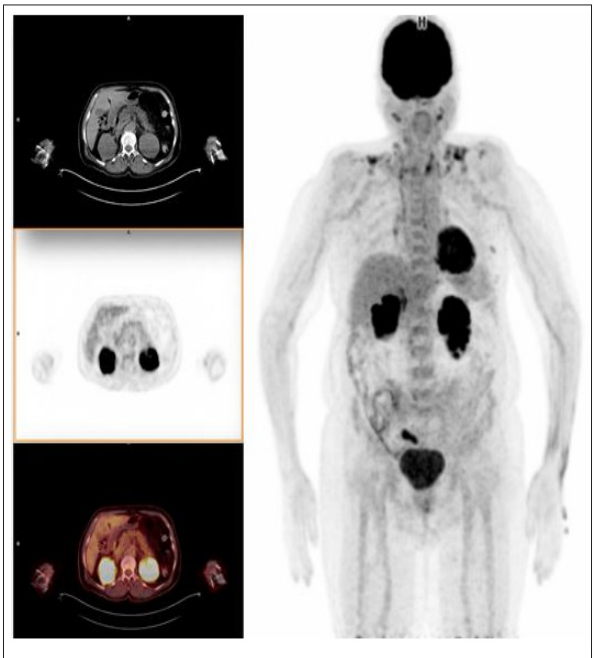
2. Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. Hematology Am Soc Hema-tol Educ Program 2012;2012:426-432.

3. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neo-plasias. Hematol Oncol. 2017 Jun;35 Suppl 1:37-45. doi: 10.1002/hon.2399.

4. Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, Check DP, Curtis RE, Weisenburger DD et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site. Br J Haematol. 2014 Apr;165(1):67-77. doi: 10.1111/bjh.12730.



Figür 1. (Sol üst) Yaygın infiltrasyon bulguları (H&Ex40); (Sağ üst) Yuvarlak, kompozit nükleuslu (H&Ex400) küçük lenfoid hücreler; CD20 ve CD38 (DABx200) ile yaygın olarak pozitif



Figür 2. PET/BT görüntüleri, diffüz ve izole bilateral böbrek tutulumu

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-13 Referans Numarası: 608

HOGDKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA BRENTUKSİMAB KULLANIMI VE YAN ETKİ PROFİLİ

Damla Ortaboz[1], Mehmet Çopur[1], Baran Acay[1], Furkan Yavuz[1], Muhlis Cem Ar[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Ayşe Salihoğlu[1], Tuğrul Elverdi[1], Deniz Özmen[1], Selin Küçükyurt[1], Tuba Özkan[1], Umut Yılmaz[1], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Giriş: Monoklonal antikorlar, kanser hücreleri üzerindeki öldürücü etkilerini kompleman aracılıklı ve/veya antikora bağımlı hücresel sitotoksisiteyi indükleyerek gösterirler. Antikor bazlı kanser tedavileri hedefe yönelik etki gösterdiklerinden yan etki profillerinin nispeten daha güvenli olması beklenmektedir.

Bu çalışmada tek merkezde Hodgkin lenfoma tanısında son beş yılda brentiksumab temelli tedavilerin etkisi ve yan etkilerini gözlemledik.

Yöntem: İlk basamak veya nüks hastalıkta tedavi olarak brentuksimab alan hastaların incelendiği tek merkezli ve geriye yönelik bir çalışmadır. Çalışmaya 1.1.2017-1.1.2022 tarihleri arasında nakil olmamış brentuksimab alan hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik ve tedavi ilişkili veriler arşivdeki dosyalarından ve hastane sisteminden toplandı.

Bulgular: Yapılan arşiv taramasında son 5 yıllık süre içinde brentuksimab uygulanan 58 hasta olduğu görülmüş; nakil olanlar çıkarıldığında kalan 19 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların 7'si(%36) erkek, 12'si (%64) kadın olup, hastaların ortalama yaşı 44 (21 - 79 yıl) idi. Hastaların 9'u 1. basamakta (%47) brentuksimab almıştır. 3 hasta(%15.7) 2. basamakta, 6 hasta(%31) 3. basamakta, 1 hasta(%5.3) 4. basamakta tedavi almıştır. 8 hasta brentuksimab-bendamustin (%42.1), 8 hasta brentuksimab+AVD (%42.1), 3 hasta(%15.7) tek başına brentuksimab tedavisi almıştır. Ortalama olarak hastalar 7 kür brentuksimab almıştır. 19 hastanın sadece birinde nöropati saptanmış olup (%5.4) nöroloji tarafından grade 2 nöropati olarak değerlendirilmiştir. 1.basamakta alan 8 hasta ortanca 5 kür almış, 7 hastada tam remisyon (%87,5), 1 hastada progresyon (%12,5), 2.basamakta brentuksimab alan 3 hasta, ortanca 7 kür almış, 2'si progrese olmuş (%66,6), ve 1 hastada (%33,3) stabil hastalık sağlanmıştır. 3.basamakta ortanca 10 kurs alan 6 hastanın 4'ünde tam remisyon (%66,6); 2'sinde ise kısmi yanıt saptanmıştır. 4.basamakta kullanan 1 hasta da ise progresyon gelişmiştir.

40 yaş üstü 10 hastanın 4 tanesinde tam remisyon (%40), 2 tanesinde kısmi yanıtlı (%20), 3 tanesinde progresyon (%30) ve 1 tanesinde stabil(%10) hastalık görüldü. Brentuksimab+bendamustin alan 8 hastanın 4'ü tam yanıtlı (%50), 2'si(%25) kısmi yanıtlı, 2'(%25)si progrese bulundu. A+AVD alan 8 hastanın 6'sı(%75) tam yanıtlı, 1(%12,5)', kısmi yanıtlı, 1(%12,5)'i progrese idi. Tek başına brentuksimab alan hastaların (3) ise 1'i progrese, 1'i tam yanıtlı biri de stabil olarak saptandı.

Tartışma: Brentuksimab vedotin (BV), CD30-pozitif maliniteleri hedefleyen bir antikor-ilaç konjugatıdır. Tek başına BV'nin kullanıldığı nüksetmiş/dirençli Hodgkin lenfoma zerinde yapılan bir Faz II çalışmada, tam yanıt oranı %34 ve tam yanıt verenler için medyan remisyonda kalma süresi süresi 20 ay olarak bulunmuştur. En belirgin hematolojik yan etki nötropeni iken, genel olarak gribal semptomlar dışında en belirgin yan etki nöropatidir ve reversibl olduğu kabul edilmektedir.

Çalışmamızda nakil adayı olmayan 19 hasta üzerinden ilk dizi ve nüks refrakter brentuksimab kullanımının Hodgkin Lenfoma hastalarındaki gerçek yaşam sonuçları incelenmiştir.

Çalışmada brentuksimabın nöropati yapıcı etkisi gösterilememiş fakat nötropeniyi arttırdığı gözlenmiştir. Nöropati sadece bir hastada görülmüştür. Çalışmamızdaki bulgular; progresyon oranları, yan etki profili gibi uzun dönem sonuçlardaki belirleyiciliği gibi bulgularda önceki yayınlara benzerlik göstermekle birlikte sağkalım farkı açısından nakilli hastalar ele alınmadığından net etkisi gözlenememiştir. Çalışma verisindeki hasta sayısı azlığı nedeniyle ileriye yönelik çıkarım yapmak mümkün değildir.

Anahtar kelimeler: brentixumab, nötropeni, nöropati, hodgkin lenfoma

Kaynaklar

Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. Ther Adv Hematol. 2012 Aug; 3(4): 209–225.

Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Br J Haematol . 2020 May;189(3):e86-e90. doi: 10.1111/bjh.16499. Epub 2020 Feb 12.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-14 Referans Numarası: 610

KANAMA ÖYKÜSÜ OLMAYAN KADINLARDA ISTH-BAT SKORU İLE KANAMA EĞİLİMİ TARAMASI

Burak Güven[1], Muhammed Ali Saldoğan[2], Damla Ortaboz[3], Ahmet Dirican[4], Muhlis Cem Ar[3]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstatistik Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Artmış menstrual kanama, toplumda yaygın görülen bir sorundur. Örneğin, menstrual kanamalarının fazla olduğunu düşünen ancak hekimler tarafından değerlendirildiğinde normal bulunan kadınlar olduğu gibi, artmış kanaması olduğu halde bunu bir yakınma olarak görmeyip hekime bu nedenle başvurmayan kadınlar da vardır. Özellikle kanama bozukluklarının hafif /orta dereceli olduğu hastalarda adet kanamalarını kanama bozukluğu ile ilişkilendirmek daha da güç olmakta ve tanıda gecikmeye yol açmaktadır. Bu çalışmada, kanama öyküsü olmayan kadın bireylerde ISTH-BAT skoru yardımıyla olası hafif/orta kanama eğilimi taranmış ve sonuçlar diğer menstrual kanama skorları ile karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Polikliniklerine çeşitli nedenlerle başvuran ve kanama ile ilgili yakınma veya öyküsü bulunmayan 20-45 yaş arasında olan ve adet gören kadın bireyler dahil edildi. Kronik hastalığı olanlar, antikoagülan/antiagregan veya hormon içerikli ilaç kullananlar dışlandı. Çalışmaya alınan bireylere adet düzenleri ile ilgili sorular soruldu ve adet kanamalarının şiddetini değerlendirmeleri istendi. Daha sonra sırasıyla adet kanama skorlaması (Resim 1), Menoraji Etki Sorgulaması (Resim 2), ISTH-BAT skorlaması (Resim 3) ve EQ-5 yaşam kalitesi anketi (Resim 4) uygulandı. Daha sonra hastaların kanama ile ilgili sübjektif beyanları ile kanama skorları arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca yüksek ISTH-BAT skoru olan hastalar olası kalıtsal kanama bozuklukları açısından tarandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 109 kadın dahil edildi. Ortanca yaş 28 (Aralık: 20-45 yıl) bulundu. Dahil etme ölçütleri gereği katılımcıların hiç birinin bilinen bir kronik hastalığı veya kanama bozukluğu bulunmuyordu. Antikoagülan/antiagregan veya hormon içerikli ilaç kullanan birey yoktu. Ortanca ISTH-BAT skoru 2.84 (Aralık: 0-18) olarak bulundu. Kanamaya eğilim riski açısından kadınlarda eşik değer kabul edilen 6 ve üzerinde olan kişi sayısı 7 (%6.4) idi. ISTH-BAT skoru, 6 ve üzerinde olan kişiler ile 0-5 arasında olanlar EQ-5D, VAS skoru, MIQ (menorrhage impact questionnaire), ailede kanama bozukluğu öyküsü, PBAC (resimli kanama ölçeği) sonuçları açısından karşılaştırıldı. ISTH-BAT Skoru 0-5 arası ve 6 ve üzerinde olan katılımcılarda ortalama PBAC (resimli kanama ölçeği) skoru sırasıyla 53,58 ve 75,64 olarak bulundu (p=0.074). Benzer şekilde VAS skoru, ISTH-BAT Skoru 0-5 arası ve 6 ve üzerinde katılımcılarda istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmadı. (ortalama VAS skoru sırasıyla 56,23 ve 37,07; p= 0.114). Ortalama EQ-5D yaşam kalitesi skoru da, ISTH-BAT Skoru 0-5 arası olanlar ile 6 ve üzeri olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ayrışmıyordu (ortalama EQ-5D skoru sırasıyla 0,839 ve 0,746; p=0,151). Katılımcılar arasında ISTH-BAT skoru sınırda kalan (5) ancak menstrual kanama öyküsü veren bir hastada yapılan ileri tetkik Tip 1 Von Willebrand ile uyumlu olarak sonuçlandı.Çalışmaya dahil edilen katılımcılardan sadece 4 tanesinde ailede kanama bozukluğu öyküsü mevcuttu (%3.6). Söz konusu 4 kişinin 3'ünde ISTH-BAT skoru 6'dan düşük iken (%2.9) diğer 1 kişinin ISTH-BAT skoru 6 ve üzerinde idi (%14.3).

Tartışma: Çalışmamızda ISTH-BAT skorlaması kanama öyküsü ve yakınması belirtmeyen kadın hastalarda olası hafif/orta kanama eğilimi saptamada etkili bulunmamıştır. Mestrual kanamaları değerlendiren diğer ölçekler ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşan bir farklılık gözlenmemiştir. Literatürde ISTH-BAT skorlamasının kanama öyküsü bulunan hastalarda ayırt edici olacağı orta ve /veya hafif kanama bozukluklarını tespit etme gücünün olmadığı ve söz konusu durumlar için validasyona gereksinim duyulduğu belirtilmektedir. ISTH-BAT eşik değerinin düşürülmesi <5 ile 5 ve üzeri) çalışmamızda daha ayırt edici bulunmuştur (veriler sunum esnasında verilecektir). Daha yüksek hasta sayıları ve farklı eşik skor değerleri ile yapılacak yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: ISTH-BAT SKORU, MENORAJİ, PBAC SKORU

Kaynaklar

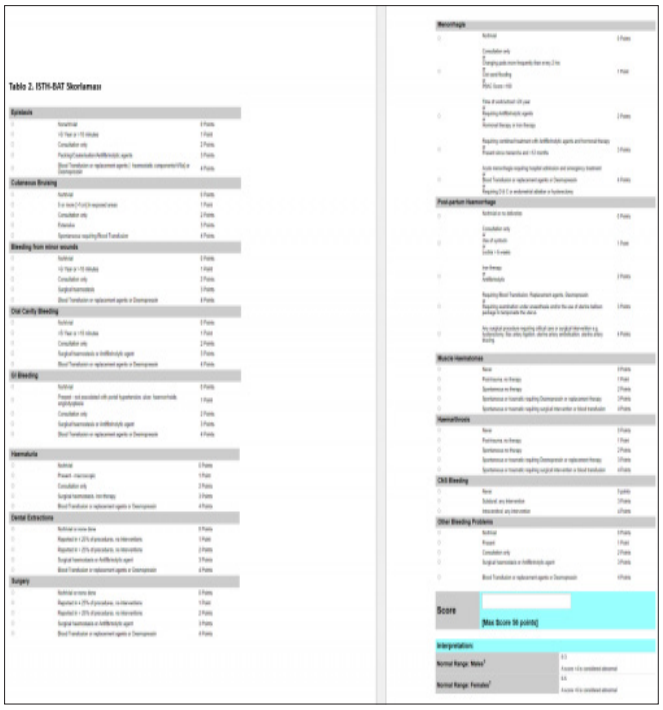
Garside R., Britten N. & Stein K. (2008)(2008)The experience of heavy menstrualbleeding: a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies.Journalof Advanced Nursing63(6), 550–562

Andra H. James. Heavy menstrual bleeding: work-up and management. | Disorders of hemostasis and thrombosis in women's health

MIQ concept	MIQ item	Response scale
Perception of amount of blood loss	MIQ 1 'During your most recent menstrual period, your blood loss was':	1. Light 2. Moderate 3. Heavy 4. Very Heavy
Limitations in work outside or inside the home	MIQ 2 'During your most recent menstrual period, how much did your bleeding limit you in your work outside or inside the home?'	1. Not At All 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite A Bit 5. Extremely
Limitations in physical activities	MIQ 3 'During your most recent menstrual period, how much did your bleeding limit you in your physical activities?'	1. Not At All 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite A Bit 5. Extremely
Limitations in social or leisure activities	MIQ 4 'During your most recent menstrual period, how much did your bleeding limit you in your social or leisure activities?'	1. Not At All 2. Slightly 3. Moderately 4. Quite A Bit 5. Extremely
Global assessment of change in blood loss	MIQ 6/6a/6b 'Compared to your previous menstrual period, would you say your blood loss during this period was':	0. About the same 1. Better (7-item scale): 1. Almost the same, hardly better at all 2. A little better 3. Somewhat better 4. An average amount better 5. A good deal better 6. A great deal better 7. A very great deal better 2. Worse (7-item scale): 1. Almost the same, hardly worse at all 2. A little worse 3. Somewhat worse 4. An average amount worse 5. A good deal worse 6. A great deal worse 7. A very great deal worse
Meaningfulness of perceived change in blood loss	MIQ 6c 'Was this a meaningful or important change for you?'	0. No 1. Yes

MIQ, Menorrhagia Impact Questionnaire.

Resim 2. Menoraji Etki Sorgulaması



Resim 3. ISTH-BAT Skorlaması

EQ-5D GENEL YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

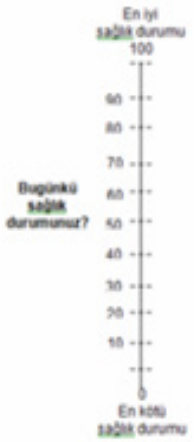
A- Hareket
1( ) Yürürken, hiç bir güçlük çekmiyorum
2( ) Yürürken bazı güçlüklerim oluyor
3( ) Yatalağım

B- Öz-bakım
1( ) Kendime bakmakta güçlük çekmiyorum
2( ) Kendi kendime yıkanarken veya giyinirken bazı güçlüklerim oluyor
3( ) Kendi kendime yıkanacak veya giyinebilecek durumda değilim

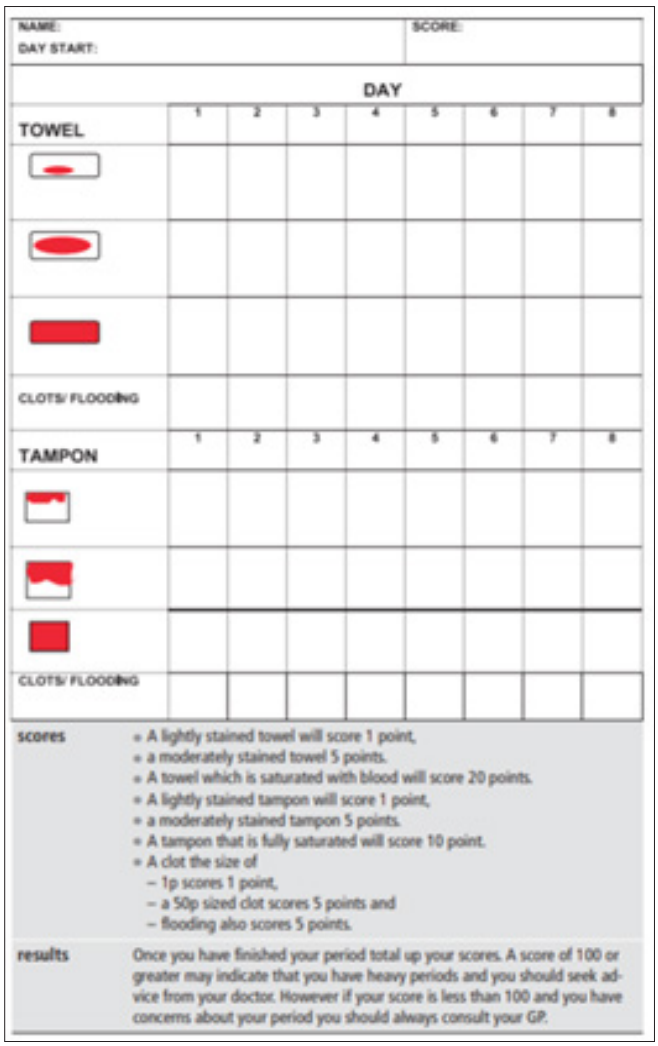
C- Olağan aktiviteler
(örneğin, iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)
1( ) Olağan işlerimi yaparken herhangi bir güçlük çekmiyorum
2( ) Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyor
3( ) Olağan işlerimi yapabilecek durumda değilim

D- Ağrı/rahatsızlık
1( ) Ağrı veya rahatsızlığım yok
2( ) Orta derecede ağrı veya rahatsızlarım var
3( ) Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlarım var

E- Anksiyete/Depresyon
1( ) Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilim
2( ) Orta derecede endişeliyim veya moralim bozuk
3( ) Aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk



Resim 4. EQ-5D Yaşam Kalitesi Ölçeği


NAME:
DAY START:
SCORE:

DAY

	1	2	3	4	5	6	7	8
TOWEL								
CLOTS/ FLOODING								
TAMPON								
CLOTS/ FLOODING								

scores
- A lightly stained towel will score 1 point,
- a moderately stained towel 5 points.
- A towel which is saturated with blood will score 20 points.
- A lightly stained tampon will score 1 point,
- a moderately stained tampon 5 points.
- A tampon that is fully saturated will score 10 point.
- A clot the size of
  - 1p scores 1 point,
  - a 50p sized clot scores 5 points and
  - flooding also scores 5 points.

results
Once you have finished your period total up your scores. A score of 100 or greater may indicate that you have heavy periods and you should seek advice from your doctor. However if your score is less than 100 and you have concerns about your period you should always consult your GP.

Resim 1. PBAC Skorlaması

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-15 Referans Numarası: 239

ÇOK NADİR GÖRÜLEN İZOLE CİLT TUTULUMLU LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ OLGUSU

Tuğbanur Dedeoğlu[1], Mehmet Gündüz[2]

[1]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
[2]Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

Giriş: Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), dalak, karaciğer gibi çeşitli organları fakat yaygın olarak bir veya daha fazla odakta osteolitik kemik lezyonları ve cilt tutulumu ile karakterize patogenezi tam bilinmeyen nadir klonal myeloproliferatif hastalıktır. Histiyosit derneği, 2016 revize sınıflandırılmasında LCH, inflamatuar myeloid tümör olarak tanımlanmaktadır. LCH çoğunlukla pediatrik bir hastalık olmasına rağmen erişkin vakalarda da görülür. Biz, yaygın LCH'yi temsil ettiğine inandığımız sistemik semptomları olan erişkin başlangıçlı kutanöz LCH olgusunu tartışmayı amaçladık.

Olgu: Hastamız otuz üç yaşında erkek hasta Kazakistan da yaşıyor ve bize oradan ileri tetkik ve tedavi amaçlı geldi. 2010 yılında yüzünde ve dirseklerde önce kızarıklıklar sonra ise ülsere dönüşen cilt lezyonları çıkması üzerine doktora gidiyor. Yapılan cilt biyopsisinde histiyositik infiltrasyon saptanıyor. Hastaya ileri bir merkez önerilmesi üzerine Çin'de bir hastaneye gidiyor. Çin de tekrar cilt biyopsisi yapılıyor. Patolojik tanı olarak LCH raporlanması üzerine hastaya kemoterapi başlanmış. Hasta tam kür sayısını bilmemekle birlikte 5-6 kür aldığını belirtti. Kemoterapi sonrası cilttteki lezyonlarında ciddi azalma olmuş ama sonrasında eskiye nazaran artma olması üzerine tedavisi tamamlanmadan ülkesine dönüyor. Yaklaşık 9 yıl tedavisiz izlemdeyken lezyonlarının artması üzerine bizim hastaneye başvurdu.. Özgeçmişinde LCH dışında bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde saçlı deride, alında, gözlerinin kenarlarında, yanak dış yüzeyde, ensede, gövde ön yüzde ve her iki dirsekte üzeri yer yer nekrotik ülsere cilt lezyonlar gözlendi (resim 1). Yapılan ayrıntılı kan testlerinde hafif nötrofili dışında anormallik saptanmadı. Bu arada diğer 3 kardeşinden de HLA doku tiplendirmesi için kan örnekleri de genetik laboratuvarına gönderildi. Hastanın yanında LCH tanısını gösteren patoloji raporunun olmaması üzerine tanıyı doğrulamak amacıyla sol göğüs ön duvarından nekrotik olmayan bölgeden alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; subepitelyal alanda CD-20(+) lenfoid agregatlar arasında diffüz infiltratif patern sergileyen geniş oval sitoplazmalı veziküle nükleuslu S-100(+) boyanan langerhans hücre infiltrasyonu tanımlandı. Hastaya BRAF (V600E) bakılmadı. Hastaya klinik ve histopatolojik olarak LCH tanısı doğrulanarak tedavisi planlandı. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde (KİAB) de infiltrasyon saptanmadı, normoselüler kemik iliği olarak raporlandı.

Tartışma: Kutanöz LCH'den şüphelenildiğinde, cilt biyopsisi ve dokunun patolojik değerlendirilmesi gereklidir. LCH'li hastalardan alınan örneklerde BRAF (V600E) gen mutasyonun varlığının saptanması LCH patogenezini anlamada önemli ilerlemeler sağlamıştır. Birkaç çalışmada LCH vakalarının %100'ünün ERK +, bu da LCH'in muhtemelen klonal olarak bir myeloid neoplazm olduğunu gösterir. Bizim hastanın KİAB'de BRAF negatif geldi. Hastanın nüks/dirençli olması ve sistemik tutulumu olması, bize sistemik tedaviyi düşündürdü. Hastaya tedavi olarak kladribin 5 gün süreyle verilmesine karar verildi. Birinci kürden sonra yanıt alınması üzerine tedavisi 4 küre tamamlandı. Dört kür tedavi sonrası kontrolünde hastanın lezyonlarında tama yakın iyileşme gözlendi (resim 2). Hastaya göz ve plastik cerrahi izlem önerildi. Tedaviden tama yakın yanıt alınması üzerine ve tam uyumlu kız kardeşinin de olması sebebiyle allojeneik kök hücre nakli önerilerek taburcu edildi.

Sonuç: LCH, çoklu klinik prezentasyonları olan nadir bir patolojidir. Tanı kesin olarak doğrulanmalıdır. Hastaların tutulumunun yaygın mı yoksa lokal mı olduğuna göre sınıflandırılmasına ve tedavi edilmesine olanak tanır. Genellikle tedaviye olumlu yanıt verirler, ancak lokalize vakalarda bile nüksler meydana gelebilir.

Anahtar kelimeler: Langerhans Hücreli Histiyositozis, izole cilt tutulumu, kladribin.

LCH cilt lezyonları



Kladribin sonrası cilt lezyonları



■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-16 Referans Numarası: 443

YENİDOĞANDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ UZAMIŞ SARILIK NEDENİ OLABİLİR Mİ?

Özge Gücüyeter[1], Neslihan Karakurt[2]

[1]Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eah Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
[2]Sancaktepe Şehit Prof Dr İlhan Varank Eah Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

Giriş: Ülkemizde beslenme bozukluğuna bağlı vitamin B12 eksikliği toplum sağlığı açısından önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Konjenital vitamin B12 eksikliği nörokognitif gerilik, gelişme geriliği, hipotoniyle ilişkilidir (1-2). Ağırlıklı olarak anne sütüyle beslenen bebeklerde vitamin B12 eksikliğine bağlı klinik tablo sıklıkla postnatal 6-8. aylarda ortaya çıkarken, ağır eksiklik durumlarında yenidoğan döneminden itibaren prezente olabilmektedir (3-4). Ülkemizde olduğu gibi Dünya'da da neonatal vitamin B12 eksikliğiyle ilgili farkındalık artmakta ve bu konuda neonatal tarama çalışmaları yapılmaktadır (5-7). Tan ve ark, gebelikte vitamin B12 eksikliğinin yenidoğana etkilerini (vücut ağırlığı, baş çevresi, gestasyonel yaş)araştırmış ancak ilişki saptamamıştır(8).

Vitamin B12 nörolojik gelişim yanı sıra sağlıklı hematopoez için de gereklidir. Vitamin B12 eksikliğinde inefektif eritropoez bulguları saptanabilmektedir. Yenidoğanda uzamış sarılık, patolojik nedenler ekarte edildikten sonra anne sütü sarılığı olarak kabul edilir. Ancak uzamış sarılığın vitamin B12 eksikliği ile ilişkili olup olmadığına dair çalışmalar sınırlıdır. Eroğlu ve ark, uzamış sarılığı olan bebeklerde vitamin B12 değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır (9). Biz bu çalışmada yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubinemiyle vitamin B12 eksikliğinin ilişkisi olup olmadığını araştırmak istedik.

Yöntem ve Gereçler: Bu retrospektif çalışmaya, hastanemizde çocuk hematoloji polikliniğine Ocak 2021 ile Temmuz 2022 arasında uzamış sarılık nedeniyle başvuran, yaşı 15 gün- iki ay arasında olan hastalardan vitamin B12 değeri 200 pg/ml altında saptananlar dahil edildi. Uzamış sarılığa neden olabilecek ek hastalığı olanlar (hipotiroidi, idrar yolu enfeksiyonu, metabolik hastalık, kan grubu uygunsuzluğu, hemolitik anemi) çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil olan tüm bebekler (n= 15, K/E: 7/8) miad doğumluydu. Tüm bebeklerin nörolojik muayenesi olağandı. Vitamin B12 değerleri ortalaması 162± 31 pg/ mL, total bilirubin 10,3± 3,4 mg/ dL, direkt bilirubin değerleri normal sınırlardaydı (Tablo 1). Dört bebekte hemoglobin 10 g/ dL altında, iki bebekte mutlak nötrofil sayısı 1,0 bin/µL altında saptandı. Vitamin B12 tedavisi sonrası hastaların bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (p=0,00).

Tartışma: Bu çalışma uzamış sarılıklı bebeklerde, nörolojik bulgu olmaksızın vitamin B12 eksikliğinin sarılığa katkısı olabileceğini işaret etmektedir. Hiçbir hastamızda ağır vitamin B12 eksikliği tespit edilmemiş olmasına rağmen vitamin B12 tedavisi ile sarılığın klinik ve laboratuvar olarak düzeldiği gözlemlenmiştir. Çalışmamızın zayıf noktası, vitamin B12 eksikliğini daha iyi gösteren laboratuvar parametrelerinin (serum holotranskobalamin seviyesi, homosistein seviyesi, idrar/ plazmada metil malonik asit seviyesi) ölçülememiş olmasıdır. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, uzamış sarılık, vitamin B12 eksikliği

Kaynaklar

1. Ganetzky RD. Preventative Strategies in Congenital B12 Deficiency. J Pediatr. 2021 Aug;235:19-20.
2. Demir N, et al. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. J Paediatr Child Health. 2013 Oct;49(10):820-4.
3. Bjørke Monsen AL, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. Pediatrics. 2001 Sep;108(3):624-30.
4. Neslihan Karakurt, et al. Does Vitamin B12 Deficiency in Infants Cause Severe Clinical Symptoms Necessitating Intensive Care? J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2019;6:134-139
5. Mütze U, et al. Health Outcomes of Infants with Vitamin B12 Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated. J Pediatr. 2021 Aug;235:42-48.
6. Hawthorne S, et al. Can Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency be Incorporated into All Newborn Screening Programs? J Pediatr. 2020 Jan;216:9-11. e1.
7. Gramer G, et al. Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. J Pediatr. 2020 Jan;216:165-172.
8. Tan A, et al. Maternal vitamin B12 status in early pregnancy and its association with birth outcomes in Canadian mother-newborn Dyads. Br J Nutr. 2021 Dec 28;126(12):1823-1831
9. Eroglu N, et al. Neonatal hyperbilirubinemia in a Turkish cohort: association of vitamin B12. J Clin Med Res. 2015 Jul;7(7):556-9

Tablo 1. Hastaların ve annelerin başvuru anındaki biyokimyasal değerleri

	Ortalama (±SD)	*(minimum-maksimum)*
Başvuru yaşı (gün)	40± 10	15-57
Total bilirubin (mg/ dL)	10,3± 3,4	5,5- 18,0
Vitamin B12 (pg/ mL)	162± 31	100- 199
Hemoglobin (g/dl)	10,9± 1,2	8,6- 13,0
Beyaz küre sayısı (bin/µL)	8,3± 1,3	6,6- 10,7
Mutlak nötrofil sayısı (bin/µL)	1,7± 0,6	0,9- 2,7
Platelet sayısı (bin/µL)	443± 132	141- 631
MCV (fL)	91± 4	81- 99
LDH (U/L)	321± 66	219- 470
Retikülosit (%)	1,9± 0,7	1,2- 3,2
Anne vitamin B12 (pg/ mL)	169± 73	83- 303
Takip süresi (gün)	33± 18	15- 75

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-17 Referans Numarası: 46

KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE (CAR-T CELL) TEDAVİSİ

Nesibe Taşer Kanat[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji

Dünya genelinde kanser sıklığının hızla arttığı günümüzde kür sağlayabilecek tedavilere ihtiyacı da gündeme getirmektedir. Her gün yeni tedavilere uyandığımız bu günlerde, günün sonunda tedavilerin doğuşundaki aydınlığın sürdürülebilir olmadığını görmek daha kat edilecek çok mesafe olduğunu gözler önüne sermektedir. Kanser tedavisindeki yeni gelişmelerden biri de Kimerik Antijen Reseptör T hücresi (CAR-T) tedavileridir. CAR-T hücre tedavisinde T lenfositler hastadan toplanılır, in vitro ortamda manipüle edilir ve hastaya anti-kanser ilaç olarak infüze edilir. T lenfositler antijen spesifik reseptör ve çeşitli ko-stimülatör molekülleri içerecek şekilde genetik mühendislikle üretilir (şekil $_2$). Tedavinin etkinliği seçilen ko-stimülatör moleküllere bağlıdır [2].

CAR-T tedavisinin özellikle hematolojik malignitelerde daha etkin bir tedavi olduğu görünmektedir. Solid tümörlerde de yeni çalışmalar ile etkinliğinin artırılmasına çalışılmaktadır. En çok umut vadeden CAR-T hücreler CD19'a karşı geliştirilenlerdir. CD 19 B-ALL ve B hücreli lenfomaların çoğunda eksprese edilir. Başka bir CAR-T hücre örneği ise multiple myelomada eksprese edilen B hücre matürasyon antijen (BCMA)'ya karşı geliştirilen CAR-T hücrelerdir [2].

Peki CAR-T hücrelerin oluşumu kısaca nasıldır?

Kimerik antijen reseptör- T hücreler ekstraselüler, transmembran ve intraselüler kısımdan oluşur.

Hücre dışı kısım; tümör ilişkili antijenleri tanımasını sağlayan ekstraselüler türetilmiş tek zincir değişken fragmanı (scFv) ipliği bulunur. Genellikle, reaktif monoklonal antikordan türetilmiştir. ScFv antikorun ağır (VH) ve hafif (VL) zincirlerinin değişken bölgelerini içermektedir.

Transmembran bölge; CAR'ı hücre membranına bağlar ve CAR stabilitesini destekler. Transmembran ipliği hücre dışı sinyalleri içeriye aktararak, dış uyaranlar T hücresi sinyallerine dönüştürmesine aracılık vazifesi yapar.

Hücre içi kısım; TCR kompleksi CD3ζ zincirinin immün reseptör tirozin aktivasyon motifi (ITAM)'dan oluşur. CD3 sinyalizasyon alanı ve uyarıcı alanları antijen bağlandıktan sonra T-hücresi proliferasyonunu ve sitokin salınım aktivitesinin artırılmasını sağlar [3, 5]. CAR-T hücreleri tümör hücrelerini MHC moleküllerinden bağımsız olarak tanır ve öldürür; böylece MHC moleküllerinin azalmış ekspresyonu ile tümör hücrelerinin immün kaçışı engellenmiş olur. CAR-T hücreleri tümör antijenlerini sadece hücre yüzeyinde eksprese edildiğinde tanıyabilir, hedef çok spesifiktir [6].

CAR-T hücre tedavisinin uzun bir gelişim sürecine ihtiyacı vardır. CAR-T tedaviler ile ilişkili akut ve kronik toksisiteler nedeniyle gelişim sürecinde aşılması gereken engeller vardır [7].

Tedaviye bağlı görülebilecek advers olaylar nelerdir?

Sitokin salınım sendromu (SSS):

CAR-T tedavisinde görülen en sık toksik yan etkidir [8]. SSS genelde ilk infüzyondan birkaç gün sonra ortaya çıkar. CAR-T hücrelerin in vivo aktivasyonu ve proliferasyonu ile artan sitokinler SSS'na neden olur [9]. SSS'de görülen hafif semptomlar ateş, halsizlik, baş ağrısı, döküntü, eklem ağrısı ve miyaljidir. Ciddi SSS vakaları taşikardi, hipotansiyon ve yüksek ateş ile karakterizedir [10, 11].Hafif, orta semptomlar kendini sınırlar ve yakın takip ve destek tedavisi ile üstesinden gelinebilirken bazı hastalarda kötüye gidiş de olabilir.

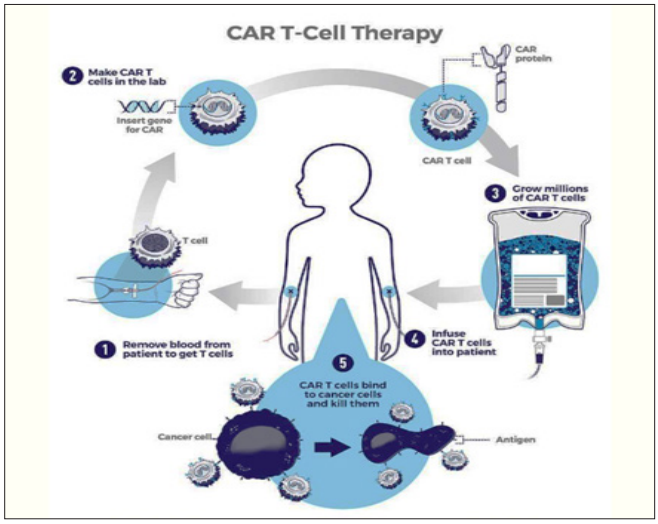
Nörolojik Toksisite: Lösemide CAR-T tedavisi nörolojik semptomlara neden olabilir. Özellikle CD-19 spesifik CAR-T tedavilerinde nörolojik toksisite daha sık görülmektedir.

CAR-T hücre tedavileri komplikasyonlarının doğru yönetilmesi, tedavi başarısında oldukça önemlidir. Yeni nesil CAR-T hücre tedavilerinde hedef bu komplikasyonları en aza indirmeyi ve başarı oranları artırmayı hedeflemektedir. Dünyada bu tedavilerin kullanımı hızla artmaktadır. Ülkemizde de bu tedavilerin kullanılacağı merkezlerin belirlenmesi ve bu konuda eğitimli ve deneyimli personellerin yetiştirilmesi yakın hedefler arasında olmalıdır.

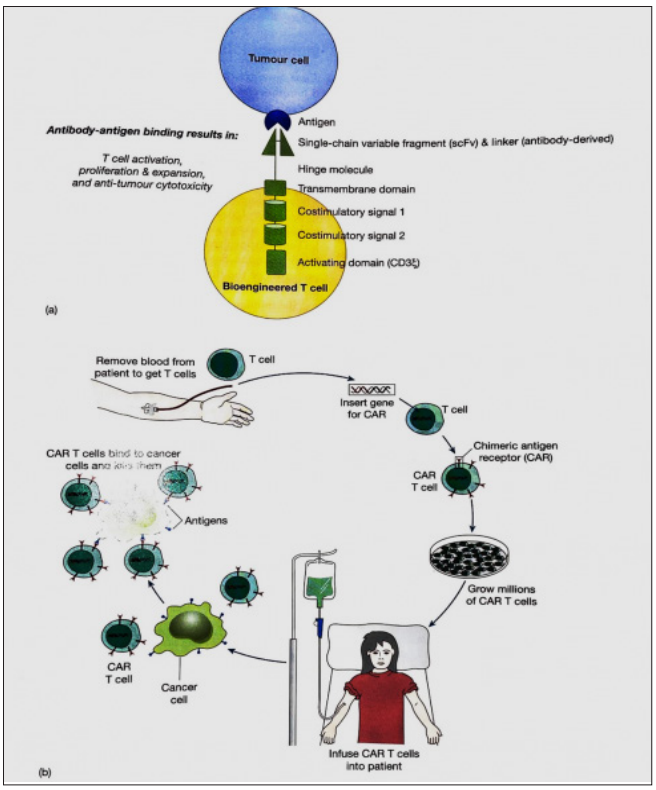
Anahtar kelimeler: kimerik antijen reseptör t hücresi, kanser, hemalojik kanser

Kaynaklar

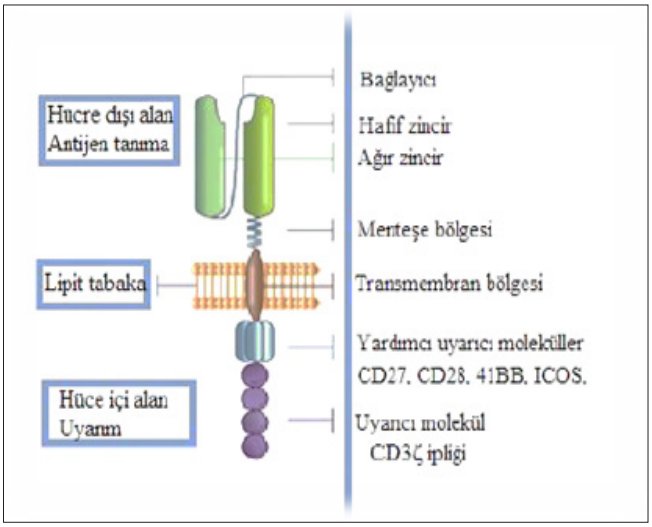
1. https://www.cancer.gov, CAR-t-cells.
2. Hoffbrand, A.V. and D.P. Steensma, Hoffbrand's Essential Haematology. 2019: Wiley. 114, 115.
3. Tariq, S.M., et al., Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Beacon of Hope in the Fight Against Cancer. Cureus, 2018.
4. Riches, J. and J. Gribben, Advances in Chimeric Antigen Receptor Immunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. Discovery medicine, 2013. 16: p. 295-302.
5. Özlem GÖK, A.A., Kişiye özgü (CAR-T). Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2019.
6. Figueroa, J.A., et al. CAR Engineering: A Right Step in the Evolution of Adoptive Cellular Immunotherapy. International Reviews of Immunology, 2015. 34(2): p. 154-187.
7. Chmielewski, M. and H. Abken, TRUCKs: the fourth generation of CARs. Expert Opinion on Biological Therapy, 2015. 15(8): p. 1145-1154.
8. Kalaitsidou, M., et al., CAR T-cell therapy: toxicity and the relevance of preclinical models. Immunotherapy, 2015. 7(5): p. 487-497.
9. Rosenberg, S.A., et al., Use of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 in the Immunotherapy of Patients with Metastatic Melanoma. New Eng Journal of Med, 1988. 319(25): p. 1676-1680.
10. Gardner, R.A., et al., Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood, 2017. 129(25): p. 3322-3331.
11. Schuster, S.J., et al., CAR T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. New England Journal of Medicine, 2017. 377(26): p. 2545-2554.



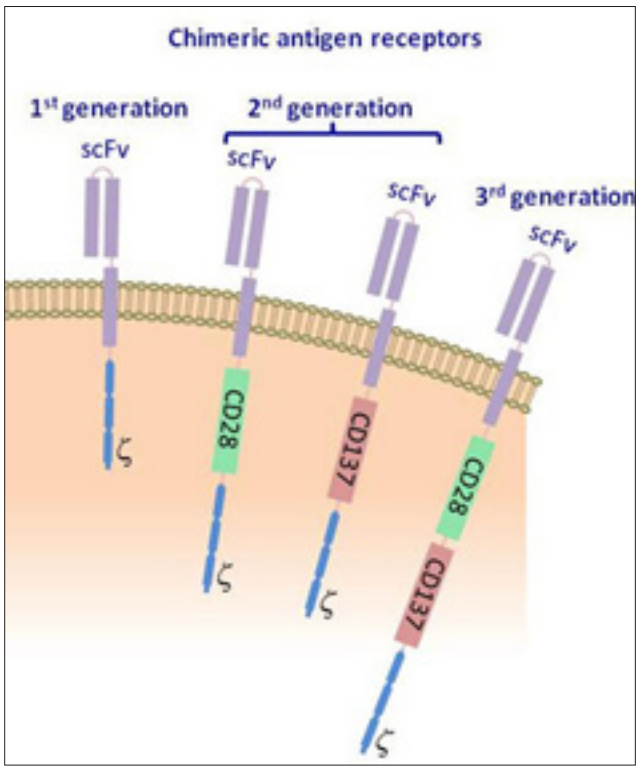
Şekil 1. cancer.gov [1]



Şekil 2. CAR-T hücrelerin üretimi [2]



Şekil 3. CAR-T hücresi komponentleri [3]



Şekil 4. CAR-T hücresi reseptörleri (1.,2. ve 3. nesil) [4]

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-18 Referans Numarası: 240

ATAKSİ TELENJİEKTAZİLİ BİR OLGUDA EPSTEİN-BARR VİRÜSÜ ENFEKSİYONUNA SEKONDER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA GELİŞİMİ

Beste Yüksel Saçlı[1], Nevin Yalman[2], Çetin Timur[2], Fatma Tülin Şimşek[1], Mustafa Asım Yörük[2]

[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Kit Merkezi, İstanbul

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, Non-Hodgkin Lenfomanın agresif seyirli bir alt tipi olup, nadir olarak çocuk ve adolesanlarda görülebilmektedir. Etiyolojisinde kalıtsal ve edinilmiş immun yetmezlikler, otoimmunite, toksik ajanlar, başta Epstein-Barr virüsü (EBV) olmak üzere enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörler rol almaktadır. Ağır bir immun yetmezlik sendromu olan ataksi-telenjiektazili bir hastada EBV enfeksiyonu sonrası diffüz büyük B hücreli lenfoma gelişimini gösteren bir olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: Ataksi-telenjiektazi tanısıyla çocuk immünoloji tarafından izlenen ve ayda bir intravenöz immun globulin tedavisi uygulanan 4 yaşında kız hasta, boyunda ve inguinal bölgedeki lenf nodlarında yaygın şişlik ve dirençli ateş şikâyetleriyle tarafımıza başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu orta, halsiz görünümde, cildi soluk, servikal, post-aurikuler, submandibuler, aksiller ve inguinal bölgede yaygın lenfadenopatileri mevcut ve karaciğerin kot altı 1 cm, dalağın 3 cm palpabl olduğu, diğer sistem muayenelerinin doğal olduğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8,9 g/dL, hematokrit %28,4, lökosit 4310/uL, nötrofil 1500/uL, trombositler 79.000/uL, CRP 62,4 mg/L, ESR 9 mm/saat, LDH 1053 U/L, D-dimer 3,26 ug/mL, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda izlendi. Hastanın 12 ay önce EBV enfeksiyonu geçirdiği ve EBV nedeniyle başlanan asiklovir tedavisini almadığı öğrenildi. Önceki EBV öyküsü de göz önünde bulundurularak ileri inceleme yapıldı, EBV VCA IgM 0,15 (0,12-0,19 şüpheli) ve EBV VCA IgG 2,01 (>0,21 pozitif), EBV PCR 2.036.133 kopya, ve EBV EBNA IgG 38 U/mL (>21 pozitif) olarak tespit edildi. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi, %25 nötrofil, %61 lenfosit, %12 monosit ve yeterli sayıda trombosit görüldü. Kemik iliği aspirasyonu normaldi, infiltrasyon yoktu. Radyolojik incelemelerinde üst mediastende genişleme, en büyükleri servikal ve submandibuler gland posteriorlarında bilateral 30 mm çapa ulaşan multipl patolojik boyut ve formda lenfadenopati, hepatosplenomegali ile en büyükleri 30 mm çapa ulaşan, bilateral ana iliak zincir trasesinde, çölyak trunkus düzeyinden başlayıp paraaortik ve aortokaval alanı doldurarak bilateral ana iliak zincir trasesinden her iki femoral zincir trasesine dek ulaşan alanda multipl patolojik boyut ve formda yer yer konglomere lenfadenopatiler izlendi. Hastaya servikal lenf nodlarından yapılan ekzisyonel biyopside diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı kondu. Hasta Evre III, R4 olarak değerlendirilerek B-NHL BFM 04 protokol tedavisi başlandı. EBV enfeksiyonuna yönelik asiklovir tedavisi başlandı.

Sonuç: Ataksi-telenjiektaziye bağlı immun yetmezliği olan hastada EBV enfeksiyonuna sekonder 12 ay içinde diffüz büyük B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma gelişmiştir. EBV enfeksiyonu geçiren, özellikle immun yetmezlikleri de bulunan hastaların EBV tedavisi yanında malignite açısından da yakın izlemi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ataksi-telenjiektazi, Diffüz Büyük B Hücreli NHL, EBV enfeksiyonu

Kaynaklar

Epstein-Barr Virus Enfeksiyonları, Baran Aİ, SÜNNETÇİOĞLU M, Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics. 2018;11(1):35-43

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-19 Referans Numarası: 614

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SEYRİNDE COVID-19 SIKLIĞI VE SEYRİ

Uğur Şahin[1], Selin Merih Urlu[1], Ayla Gökmen[1], Ender Soydan[1], İbrahim Tek[1], Önder Arslan[2], Muhit Özcan[2]

[1]Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Ünitesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaçlar: Bu çalışmada COVID-19 pandemisinden önceki bir yıl ve sonrasında merkezimizde allojeneik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda COVID-19 sıklığı, seyri ve aşılanma durumu, hasta ve verici özellikleri gibi prognoz üzerinde etkili olabilecek faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hasta ve Yöntemler: Ocak 2019 – Temmuz 2022 arasında merkezimizde AKHN yapılan hastaların demografik özellikleri, tanıları, verici özellikleri, COVID-19 geçirme durumu, COVID-19 için aşılanma durumu, COVID-19 ilişkili mortalite (CİM), relaps dışı mortalite (RDM), genel sağkalım (GS) araştırıldı.

Bulgular: AKHN yapılan 236 ardışık hastadan çalışma dışı kalanlar çıkarıldıktan sonra 204'ünün ortanca yaşı 50 (18-76), AKHN sonrası ortanca takip süresi 21,2 [%95 güven aralığı (GA): 18,5-23,9] aydı. En sık tanılar akut lösemi ve miyelodisplastik sendromdu (%72,6, n=148). Hastaların %11,3'ü (n=23) AKHN'den önce, %25,0'ı (n=51) AKHN'den sonra COVID-19 geçirmiş ve %6,4'ünde (n=13) CİM izlenmişti. Hiç aşı yaptırmayanlar %39,7 (n=81); AKHN öncesinde en az bir doz aşılananlar %22,1 (n=45) oranındaydı. AKHN sonrası 1., 3., 6. ve 12. aylarda kümülatif CİM sırasıyla %3,0 (%95 GA: 1,04 - 4,96), %5,0 (%95 GA: 1,08 – 8,92), %7,0 (%95 GA: 3,08 – 10,92) ve %7,0 (%95 GA: 3,08 – 10,92) bulundu. Uygulanan aşı dozu ikinin altında olan hastalarda RDM daha yüksek, GS daha düşüktü (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001). Hiç aşılanmamış olma GS, RDM ve CİM için; HLA uyuşumlu akraba dışı vericiden nakil yapılması GS ve RDM için bağımsız risk faktörüydü.

Sonuç: COVID-19 AKHN sonrası dönemde önemli bir mortalite sebebi olmuştur. Mortalite açısından en riskli dönem AKHN sonrası ilk altı aydır. En az iki doz aşı yapılan hastalarda mortalite ve sağkalım oranlarında önemli bir düzelme izlenmektedir. HLA uyuşumlu akraba dışı vericilerden yapılan nakillerde gözlenen olumsuz sağkalım sonuçları yurtdışı doku bankalarına ulaşımdaki kısıtlanmalar ve dondurulmuş ürün kullanımı ile ilişkili olabilir.

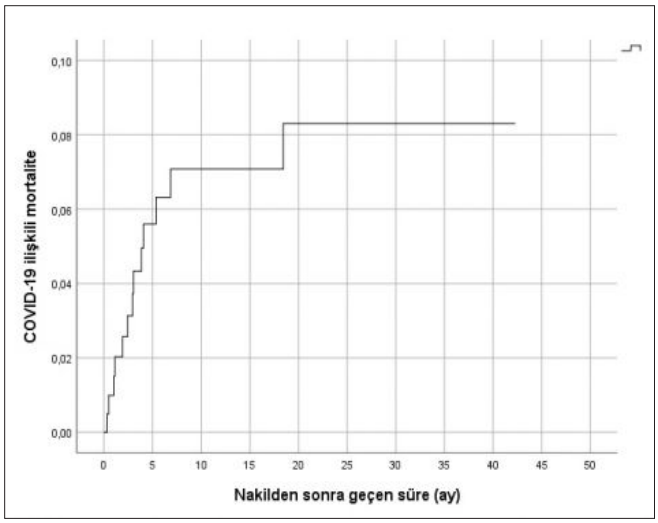
Anahtar kelimeler: COVID-19, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

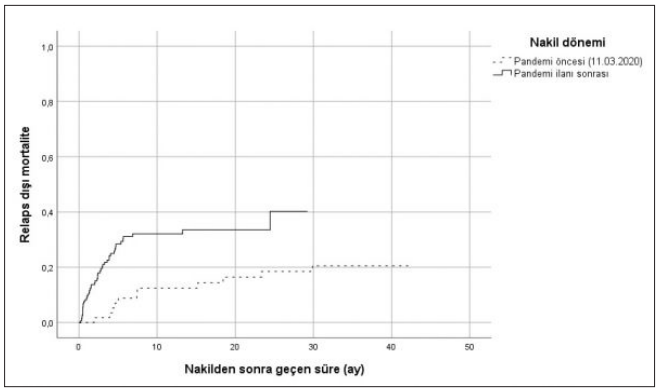
Sahin, U. and O. Arslan, The Management of Autologous Stem Cell Transplantation During the COVID-19 Pandemic, in COVID-19 and Hematology, O. Ilhan and S.K. Toprak, Editors. 2020, Türkiye Klinikleri: Ankara. p. 60-4.

2. Jacob, R.P., et al., Universal Engraftment after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Using Cryopreserved CD34-Selected Grafts. Transplant Cell Ther, 2021. 27(8): p. 697 e1-697 e5.

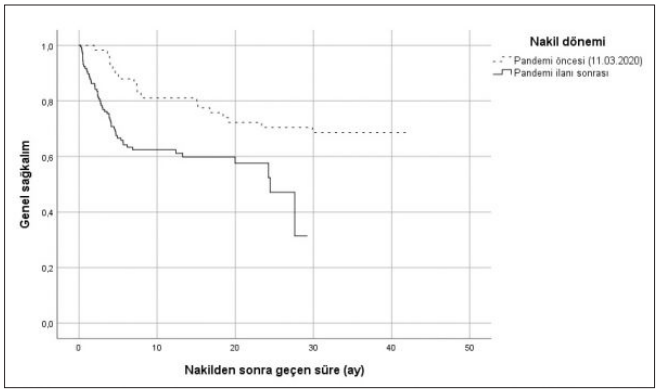
3. Waghmare, A., et al., Guidelines for COVID-19 Management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Recipients. Biol Blood Marrow Transplant, 2020. 26(11): p. 1983-1994.
4. Sharma, A., et al., Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. Lancet Haematol, 2021. 8(3): p. e185-e193.
5. Ljungman, P., et al., COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. Leukemia, 2021. 35(10): p. 2885-2894.



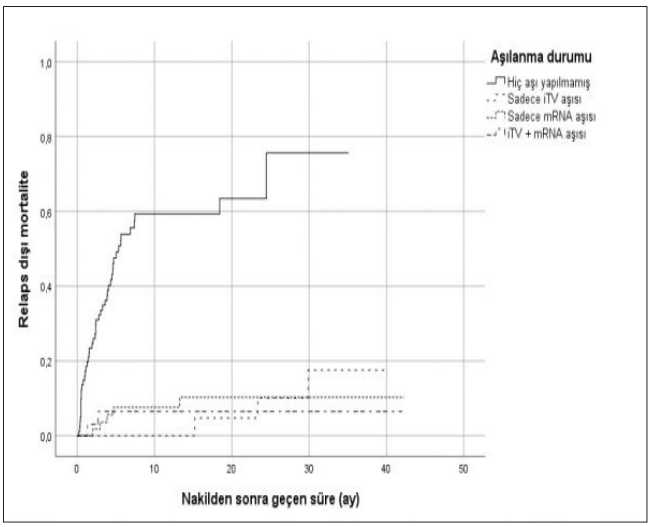
Şekil 1. COVID-19 ilişkili mortaliteye ait Kaplan-Meier eğrisi



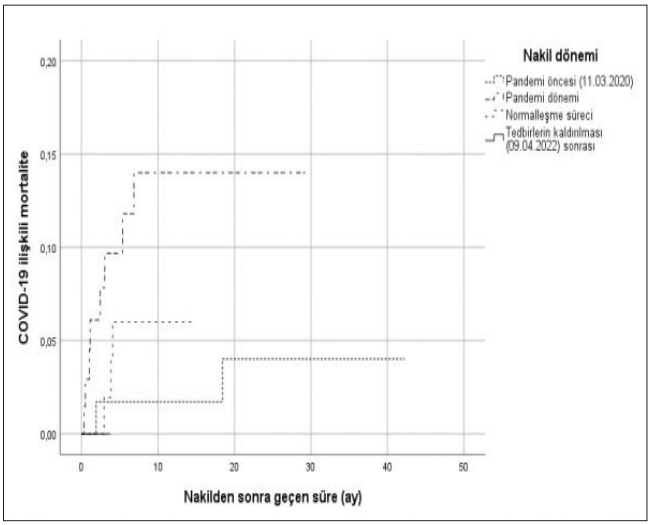
Şekil 2. Pandemi ilanı (11.03.202) öncesi ve sonrasında yapılan allojeneik nakillerin relaps dışı mortalite açısından karşılaştırılması (p=0,004)



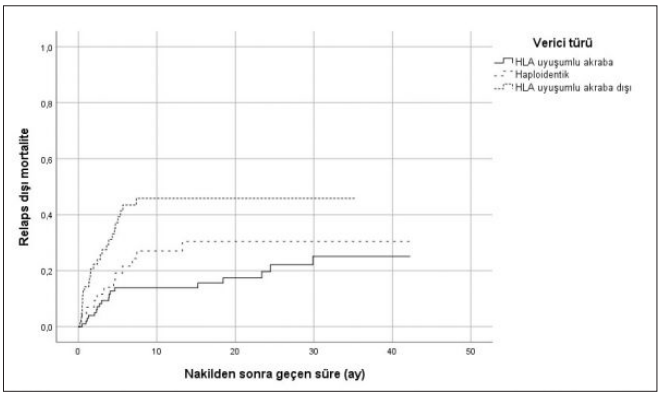
Şekil 3. Pandemi ilanı (11.03.202) öncesi ve sonrasında yapılan allojeneik nakillerin genel sağkalım açısından karşılaştırılması (p=0,003)



Şekil 4. Aşılanma durumuna göre relaps dışı mortalitenin seyri (p<0,001)



Şekil 5. Nakil yapılan döneme göre COVID-19 ilişkili mortalite (p=0,15)



Şekil 6. Verici türüne göre relaps dışı mortalitenin seyri (p=0,001)

Tablo 1. Genel sağkalım, relaps dışı mortalite ve COVID-19 ilişkili mortalite için prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi

Genel sağkalım için değişkenler	*HR*	*%95 güven aralığı*	*P*
Hiç aşılanmamış olma	0,06	0,03 – 0,12	<0,001
HLA uyuşumlu akraba dışı vericiden nakil	0,58	0,35 – 0,97	0,04
Haploidentik vericiden nakil	0,90	0,46 – 1,76	0,76
Pandemi ilanı (11.03.2022) sonrası nakil olma	0,70	0,40 – 1,27	0,25
Relaps dışı mortalite için değişkenler			
Hiç aşılanmamış olma	11,40	5,48 – 23,71	<0,001
HLA uyuşumlu akraba dışı vericiden nakil	2,14	1,16 – 3,98	0,02
Haploidentik vericiden nakil	1,62	0,77 – 3,41	0,20
Pandemi ilanı (11.03.2022) sonrası nakil olma	1,68	0,82 – 3,42	0,16
COVID-19 ilişkili mortalite için değişkenler			
Hiç aşılanmamış olma	12,02	2,57 – 56,22	0,002
HLA uyuşumlu akraba dışı vericiden nakil	1,35	0,38 – 4,77	0,65
Haploidentik vericiden nakil	1,41	0,33 – 6,05	0,64
Pandemi ilanı (11.03.2022) sonrası nakil olma	2,06	0,44 – 9,64	0,36

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-20 Referans Numarası: 615

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA İNSİDANSI

Ceyda Kılıç[1], Edibe Rana Yazar[1], İrem Sena Bülbül[1], Nurdan Laçin[1], Nursina Ünal[1], Derya Demirtaş[2], Asu Fergün Yılmaz[2], Işık Atagündüz[2], Tülin Tuğlular[2], Tayfur Toptaş[1,2]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi-hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: İmmün trombositopeni (İTP) viral enfeksiyonlarla ilişki gösteren otoimmün bir hastalıktır. COVID-19 pandemisi sebebiyle ülkemizde 2020 yılından itibaren maske kullanımı, el hijyeni, sosyal mesafe gibi tedbirler uygulanmaktadır. Bu çalışma, İTP'nin etiyolojisini göz önünde bulundurarak, uygulanan tedbirlerin İTP insidansı üzerindeki etkilerini araştırmak üzere tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi otomasyon sisteminden 2018, 2019, 2020 ve 2021 yıllarında sisteme İTP tanısı ile kayıt yapılan erişkin hasta listesi çıkarıldı (2493 hasta). Listeden Hepatit C, HIV, anemi, sistemik lupus eritematozus hastaları ile yalancı trombositopenisi olan hastalar çıkarıldı. İlgili tarih aralıklarında platelet sayısı <100.000/mikrolitre, lökosit sayısı 4000- 10.000/mikrolitre aralığında, LDH değeri <250 U/L, hemoglobin değeri >11 g/dL olan ve yeni tanı alan 148 hasta tespit edildi. Ayrıca belirtilen tarihlerde hastanenin acil servisine ve polikliniklerine başvuran toplam hasta sayıları tespit edildi.

Bulgular: Pandemi öncesinde (2018 ve 2019) ve pandemi sırasında (2020 ve 2021) hastane polikliniklerine ve acile başvuran toplam hasta sayıları sırasıyla 3.387.523 ve 2.820.381, İTP tanısı alan hasta sayıları sırasıyla 106 ve 42'dir. Buna göre pandemi öncesi ve pandemi sırasında platelet sayısı <100.000/mikrolitre olan hasta insidansları sırasıyla 3,13/100.000 hasta/yıl ve 1,49/100.000 hasta/yıldır. İTP sıklığı pandemi süresince istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.001). Ancak pandemi öncesindeki iki yıl içinde, tedavi gerektirecek düzeydeki derin trombositopeniye (platelet<30.000 mikrolitre) 12 hastada rastlanmış olup insidans 0.35/100.000 hasta/yıl hesaplanmışken; pandemi sırasındaki iki yıl süresince derin trombositopeni 8 hastada saptanmış olup insidansı 0.28/100.000 hasta/yıl bulunmuştur (p=0.63).

Sonuç: Maske kullanımı, el hijyeni ve sosyal mesafe uygulamaları İTP oranlarını azaltmış ancak tedavi gerektirecek derin trombositopeni sıklıklarında değişikliğe neden olmamıştır. Bu da viral enfeksiyonların çoğunlukla hafif trombositopenilere neden olduğunu, derin trombositopenilerle ilişkisinin zayıf olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İmmün Trombositopeni, pandemi, COVID-19, maske

P-21 Referans Numarası: 616

ERİŞKİN HEMOFİLİ HASTALARINDA KANSER SIKLIĞI – TEK MERKEZ DENEYİMİ

Selin Küçükyurt[1], Pelin Öztürk[2], Tuğrul Elverdi[1], Umut Yılmaz[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Deniz Özmen[1], Damla Ortaboz[1], Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Zafer Başlar[1], Muhlis Cem Ar[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Hemofili A ve B, X'e bağlı kalıtılan kanama bozukluklarıdır. Hemofili bakımı ve faktör replasman tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak hemofili hastalarının yaşam süresi genel popülasyondakilere yaklaşmıştır. Yaşlanma ile birlikte daha önce bu grupta görülmeyen kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi yaşa bağlı hastalıklar ortaya çıkmaya başlamıştır.

Hemofili hastalarında genel popülasyona kıyasla başka neoplazilerin insidansında artış görülmemiştir. Hemofili hastalarında primer kanser bölgesi, yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyonla benzerdir. Kalıtsal kanama bozukluğu olan kişilerde kanser tedavisi ve yönetimi zordur. Amacımız merkezimizde takip ettiğimiz hemofili hastalarındaki kanser sıklığını, kanser tiplerini, kanser tedavisi ve hemofili tedavisi yönetimini analiz etmektir.

Yöntem: Çalışmaya 2011 – 2022 yılları arasında kliniğimizde takip edilen hemofili A (n: 340) ve hemofili B (n: 66) tanılı hastalar dahil edildi. Hasta dosyaları ve hastane bilgisayar programındaki veriler 2 araştırmacı tarafından retrospektif olarak tarandı. Sekiz hemofili A ve 1 hemofili B hastasında solid tümör öyküsü saptandı. Bu hastaların demografik verileri, hemofili tipi ve ağırlığı, inhibitör varlığı, profilaksi kullanımı, solid tümör ile ilgili özellikler, solid tümör yönetimi ve sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Solid tümör gelişen 8 hemofili A ve 1 hemofili B hastasının demografik verileri, hemofili tipi, ağırlığı, inhibitör varlığı, profilaksi kullanımı, gelişen tümör tipi, evresi, tedavisi ve son durumu Tablo 1'de özetlendi. Dört hasta ağır hemofili, 3 hasta orta hemofili, 2 hasta hafif hemofili idi. Hiçbir hastanın inhibitörü yoktu. Hemofili A hastalarının %2.3'ünde, hemofili B hastalarının 1.5'unda olmak üzere tüm hemofili hastalarımızın %2.2'sinde solid tümör gelişti. Solid tümör gelişen hemofili hastalarının ortanca yaşı 60 (34-79) idi. Olguların %55.5'i (n: 5) profilaktik faktör replasmanı alıyordu. Dokuz hastanın 5'inde gastrointestinal sistem malignitesi mevcuttu (3 hastada kolon kanseri, 1 hastada mide adenokanseri, 1 hastada pankreas adenokanseri). Olguların birinde farklı zamanlarda 2 farklı kanser gelişti. Olguların %33.3'ü (n:3) hayatını kaybetti, bunlardan sadece biri intrakranial kanama ilişkiliydi. Hastalara invaziv girişimler, cerrahi öncesi ve kanama olması durumunda faktör replasmanı yapıldı. Hayatı tehdit eden veya morbiditeye yol açan kanama olmadı.

Tartışma-Sonuç: Hemofili hastalarında hemoraji ve intrakraniyal kanama başlıca ölüm nedenleridir. Bizim de 9 hastalık serimizde 1 hastamız intrakranial kanama nedeniyle hayatını kaybetti. Hemofili hastalarında primer kanser bölgesi, yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyonla benzerdir. Bizim kohortumuzda da erkek ve kadınlarda en sık maligniteler olan meme kanseri, kolon kanseri gelişmiştir. Ancak erkeklerde en sık malignite olan prostat kanseri görülmemiştir. Mesane kanseri olan 2 olgumuz olması da dikkat çekicidir.

In vitro çalışmalar, konjenital protrombotik bozuklukların metastazı kolaylaştırırken, kanamaya konjenital yatkınlığın murin kanser hücrelerinin metastatik kapasitesine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, hemofilik farelerde faktör VIII ile replasman tedavisinin akciğer metastazlarının oluşumunu arttırdığı da bildirilmiştir. Dokuz hastalık kohortumuzda 3 hastamızın metastatik hastalığı vardı, metastatik hastalığı olan 3 hastadan 2'si profilaktik faktör VIII tedavisi alıyordu ve hiçbirinde akciğer metastazı yoktu.

Hemofili hastalarında kanser yönetimi zordur. Kanama riski nedeniyle invaziv tanısal girişimler veya cerrahi işlemler, altta yatan kalıtsal hemorajik diyatez nedeniyle yalnızca uygun replasman tedavisi altında gerçekleştirilmelidir. Öte yandan, kemoterapinin neden olduğu sitopeniler, mukozal toksisite veya hemostatik bozukluklar, kemoterapi dozunun azaltılmasını veya ertelenmesini gerektirebilir. Bu hastalardaki sorunlar ilgili branşlar ile işbirliği halinde kanama riski gözetilerek yönetilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hemofili Malignite Solid tümör Faktör VIII Faktör IX

Kaynaklar

1. Franchini M. Haemophilia and cancer: a personal perspective. Blood Transfus. 2013 Jan;11(1):26-31.

2. Jardim LL, van der Bom JG, Caram-Deelder C, Gouw SC, Leal Cherchiglia M, Meireles Rezende S. Mortality of patients with haemophilia in Brazil: First report. Haemophilia. 2019 May;25(3):e146-e152.

3. Wang JD. Comorbidities of cardiovascular disease and cancer in hemophilia patients. Thromb J. 2016 Oct 4;14(Suppl 1):34.

4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, Lee CA, Ludlam CA, Williams M. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007 Aug 1;110(3):815-25.

Tablo 1. Solid tümör gelişen hemofili A ve B hastalarının özellikleri

Olgu	Cins	Doğum tarihi	Hemofili tipi	Ağırlığı	Profilaksi Kullanımı	Kanser tipi	İmmünsupresyon	Tanı tarihi	Evre	Tedavi	Sonuç
1	E	1948	A (inh -)	Ağır	Var	Mesane papiller üroepitelyal karsinom Metastatik malign melanom	HBV +	2011 2016	T1N0M0 Evre 4	TUR-T cerrahisi sonrasında tedavisiz takip INF-α, Temozolamid, Nivolumab	3.11.2021 intrakranial kanama ile eksitus
2	K	1951	A (inh -)	Orta	Yok	Meme invaziv duktal karsinom	yok	2011	DCIS	Cerrahi (sağ modifiye radikal mastektomi), RT yok, RT yok	Mayıs 2020'de peritonitis karsinomatozu klinigiyle evre 4 hastalıkta nüks, 1 kurs karboplatin + paklitaksel sonrası 15.10.2020 tarihinden eksitus
3	E	1953	A (inh -)	Ağır	Var	Mesane papiller üroepitelyal karsinom	HCV +	2014	T1N0M0	TUR-T cerrahisi, 6 kür BCG	2016'da kontrol sistoskopide multipl subsantimetrik odaklara yapılan TUR sonucu düşük dereceli nüks, yeniden BCG aldı. Şu anda remisyonda takip ediliyor
4	E	1979	A (inh -)	Ağır	Var	Pankreas adenoca + Karaciğer ve Kemik metastazı	HBV +	2021	Evre 4	Folfirinox, zoledronik asit takiben FOLFIRI	Folfiri almaya devam ediyor. Mayıs 2022'de parsiyel yanıtlı, en son 21. kuru tamamlayıcısını almış
5	E	1962	A (inh -)	Ağır	Var	Rektum adenoca	yok	2014	T1N0M0	Folfox	Remisyonda
6	E	1988	A (inh -)	Hafif	Yok	Kolon adenoca + Karaciğer metastazı	yok	2022	Evre 4	Cerrahi (HARTMANN + PELVİK PERITONEKTOMİ) + Folfox, Setuximab	6. kurs tedaviyi tamamladı, yanıt değerlendirilecek
7	E	1956	A (inh -)	Orta	Yok	Rektum ca	yok	2018		Neoadjuvan kemoterapi sonrası abdominoperineal rezeksiyon (kolostomi)	Tedavisiz takipte. Remisyonda
8	E	1956	A (inh -)	Orta	Var	Bazal hücreli ca	yok	2016		Cerrahi (sağ göz kapağında kitle eksizyonu ve greft ile rekonstrüksiyon	Remisyonda
9	E	1994	B (inh -)	Hafif	Yok	Mide adenoca	yok	2013	Erken tipte	Subtotal gastrektomi	14.04.2020'de eksitus

Erişkin Akut Lösemiler

P-22 Referans Numarası: 166

AKUT LÖSEMİ İLİŞKİLİ NADİR BİR DURUM: GATA BİNDİNG PROTEİN2 (GATA2) EKSİKLİĞİ

Oğuz Altunok[1], İstemi Serin[2], Burçak Demir[2], Ömür Gökmen Sevindik[3], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: GATA binding protein 2 (GATA2) geni erken hematopoetik hücre proliferasyonu için önemli rol oynamaktadır. Germline GATA2 gen mutasyonu ise, GATA2 eksikliğine yol açıp immün yetmezlik, sitopeni, myelodisplastik Sendrom (MDS), akut myeloid lösemi (AML) gibi çeşitli klinik spektrumlara yol açabilmektedir. MDS ve AML'nin ailesel geçişleri nadirdir ve çoğunlukla konjenital sendromlarla birliktelik gösteririr (Diamond Blackfan, Shwachman-Diamond gibi). Sendrom dışı ailesel MDS ve AML geçişi ise nadir görülmekle birlikte bazı gen mutasyonları ile ilişkilendirilmektedir. Runt-related transcription factor1 (RUNX1), CEBPalfa (CEBPA) ve son zamanlarda ise GATA2 gen mutasyonları ailesel geçişli MDS ve AML vakaları ile ilişkilendirilmektedir. Vakamızda, annesini de AML nedeniyle kaybetmiş olan GATA2 eksikliği ilişkili bir AML hastasından bahsedilmektedir.

Olgu: Bilinen kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan 20 yaşında erkek hasta, son 1 ay içinde belirginleşen nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri ile dahiliye polikliniğine başvurdu. Hastanın başvurusunda yapılan kan sayımında hemoglobin: 5,4 gr/dl, lökosit: 1970/mm^3, trombosit: 22000/mm^3 saptanmış olup; pansitopeni etyoloji açısından dahiliye servisine yatışı yapılmıştır. Hastanın aile öyküsünde annesinin 2022 yılı şubat ayında, 44 yaşında AML tanısı aldığı, tanıdan kısa süre sonra vefat ettiği öğrenildi; herhangi bir genetik ve patoloji örneğine ulaşılamadı. Hastanın yapılan periferik yaymasında atipik hücre izlenmedi. Vitamin B12: 176 ng/L (197-771), folat: 8,88 mcg/L (3.88-26.8), laktat dehidrogenaz: 216 U/L (normal), haptoglobin: <0.1 gr/L (0.3-2), ürik asit: 3.5 mg/dl (normal), indirekt bilirubin: 0.2 mcg/dl (normal), hepatit B, C, insan immun yetmezlik, Ebstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs açısından yapılan serolojik tetkikler negatif saptandı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde; CD117 ile CD34'e göre daha az sayıda küme oluşturmayan mast hücrelerinde artış, myeloperoksidaz ile myeloid dizide belirgin azalma, CD34 pozitif öncü hücrelerin ise belirgin artışı (%20-25) saptanmıştır. AML tanısı konulan hastaya ait kemik iliğinden izole edilen DNA, myeloid yeni nesil dizilleme paneli ile çalışmaya alınmış, analiz sonucunda GATA2 geninde patojenik p.Arg398Trp muhtemel germline varyantı tespit edilmiştir (Varyant fraksiyonu %49). Hastaya AML tanısı konularak 3+7 indüksiyon tedavisi planlanıp hematoloji servisine transfer edilmiştir. İndüksiyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilen hasta, yurtiçi donör taramasında bulunan tam uyumlu donörden allojenik kök hücre nakli olmak üzere nakil ünitesine devredilmiş; ayrıca aile bireyleri de taramaya alınmıştır.

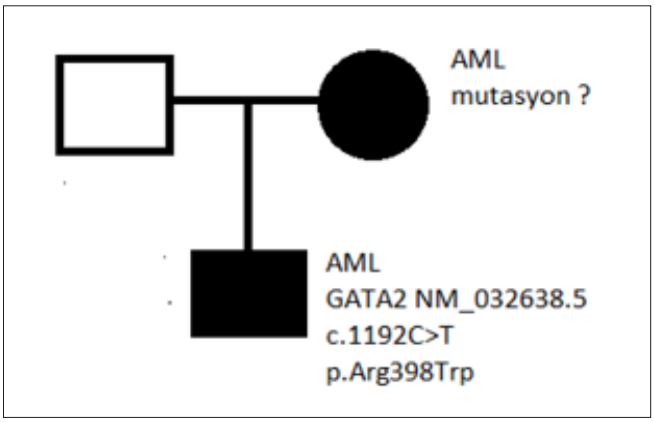
Tartışma ve sonuç: GATA2 eksikliğine bağlı AML vakalarına bakıldığında genç erişkin dönemden erişkin döneme kadar geniş bir yaş grubunu tuttuğu görülmektedir. Ek olarak gendeki çeşitli mutasyonların çok farklı klinik yansımaları olduğu da bilinmektedir. Bu çalışmada GATA2 genindeki farklı varyant mutasyonların çeşitli klinik tablolara yol açtığı vurgulanmakla birlikte özellikle ailesel geçişli olgular açısından erişkin hematoloji pratiğindeki farkındalığın arttırılması planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, GATA2, ailesel geçiş, prognoz

Kaynaklar

Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM. GATA2 deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015 Feb;15(1):104-9. doi: 10.1097/ACI.0000000000000126.

Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, Li XC, Babic M, Lin M, Carmagnac A, Lee YK, Kok CH, Gagliardi L, Friend KL, Ekert PG, Butcher CM, Brown AL, Lewis ID, To LB, Timms AE, Storek J, Moore S, Altree M, Escher R, Bardy PG, Suthers GK, D'Andrea RJ, Horwitz MS, Scott HS. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Nat Genet. 2011 Sep 4;43(10):1012-7. doi: 10.1038/ng.913.



Şekil 1. Aile ağacı

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-23 Referans Numarası: 444

65 YAŞ VE ÜSTÜ İLE 65 YAŞ ALTI MULTİPLE MİYELOM HASTALARINDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN KIYASLANMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşe Nilgün Kul[1]

[1]Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü

Giriş-Amaç: Multipl miyelom (MM), ortanca tanı yaşı 66-70 olan ve erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmekte olan malign bir plasma hücre hastalığıdır. Hastalığın sıklığı yaşla beraber artmakta, 65 yaş altı hastalar ise %37 oranında görülmektedir. Renal yetmezlik, kemik tutulumu, anemi ve hiperkalsemi gibi her hastada farklı klinik tablolarda prezante olan MM un, bu çalışma ile; 65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü hastalarda demografik özellikleri, malign klon, myelom tanımlayıcı bulguları, genetik özellikleri ve evrelerini kıyaslamayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya 2016-2022 yılları arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir hastanesinde tedavi gören 192 hasta dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgiler, retrospektif olarak sistem ve dosya kayıtlarından elde edildi. IMWG (Uluslararası Myelom Çalışma Grubu) tarafından belirlenen myelom tanımlayıcı olaylar, yaş, cinsiyet ve komorbidite bilgileri incelendi. R- ISS (Revize-Uluslararası Skorlama Sistemi) de belirlenen yüksek riskli genetik özelliklere sahip hastalar yüksek riskli ve diğerleri standart riskli olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda kemik tutulumu, tanı anında çekilmiş PET-CT raporları üzerinden değerlendirildi.

Bulgular: İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı, yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma (min – max) değerleri ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi

kullanılmıştır İstatistiksel olarak *p* değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Multipl miyelom tanılı 192 olgunun dahil edildiği bu çalışmada olguların %58,9'u erkekti ve yaş ortalaması 63,94 ± 11,39'du (range: 30 – 86). En sık komorbiditeler %33,9 hipertansiyon, %17,7 diyabetti. En sık IGG K klonu %41, IGG L klonu ise %18.2 olarak tespit edildi. Tanı anında; hastaların %79.7 sinde kemik tutulumu, %17.2 sinde hiperkalsemi, %19.3 ünde renal yetmezlik, %46.4 ünde anemi olduğu görüldü. %13.5 hasta yüksek riskli iken %86.5 i standart riskli olduğu görüldü (Tablo 1).

Hastalar arasında 65 yaş altında olan 89 olgu ile karşılaştırıldığında, 65 yaş ve üzerinde olan 103 olgu arasında hipertansiyon (p = 0,002) ve iskemik kalp hastalığı (p = 0,018) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, kemik tutulumu (p = 0,011) ve otolog tedavi (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdı. Yaş grupları arasında diğer parametrelerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı değildi (p>0,05). Her iki grupta da erkeklerde hastalık daha fazla %60.7 (65 yaş altı), %57.3 (65 yaş ve üstü) gözlenirken, IGG K ve IGG L klonunun da her iki yaş grubunda en fazla bulunan malign klon olduğu görüldü. Hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemi; 65 yaş altı ve üstünde sırasıyla; %15, %17.5, %22.5,%16.5 ve %40.4, %51.5 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Yüksek riskli genetiğe sahip hastalar 65 yaş altında %14 iken, 65 yaş ve üstünde %11.7 idi (p>0.05).

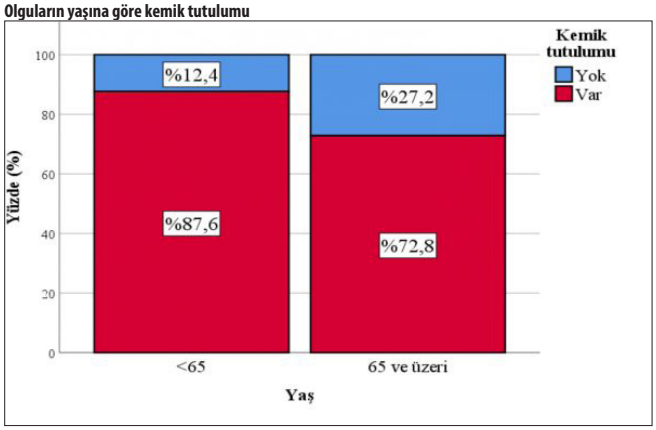
Sonuç: Hasta populasyonunda elde ettiğimiz veriler, birçok çalışma sonucu ile örtüşmektedir. 914 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama Hb 10 gr/dl, 9 gr/dl'den düşük Hb sıklığı %37 dir[1], %75 oranında kemik lezyonları beklenirken [2, 3], %25'inde kreatinin değeri 2 mg/dl'nin üzerindedir [4-6]. Hiperkalsemi ise %18-30 olguda görülür[1]. Bizim çalışmamızda 10 gr/dl altında Hgb değeri %46.4, kemik lezyonları %79.7, hiperkalsemi %17.2, 2 mg/dl nin üzerinde kreatinin değeri %19.3 olarak tespit edilmiştir. Miyelom hastalarında yaş faktörünün klinik bulgular üzerine etkisini araştıran çalışmalar az sayıdadır. Miyelom hastalarına bu açıdan bakan çalışmamız; 65 yaş ve üstü miyelom hastalarında kemik tutulumunun anlamlı olarak daha az olduğunu göstermiştir (p<0.05) (Şekil 1).

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, kemik tutulumu, demografik özellikler

Kaynaklar

1. Kyle, R.A., et al., Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc, 2003. 78(1): p. 21-33.
2. Kyle, R.A., Multiple myeloma: review of 869 cases. Mayo Clin Proc, 1975. 50(1): p. 29-40.
3. Kapadia, S.B., Multiple myeloma: a clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. Medicine (Baltimore), 1980. 59(5): p. 380-92.
4. Bladé, J., et al., Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med, 1998. 158(17): p. 1889-93.
5. Knudsen, L.M., et al., Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol, 1994. 53(4): p. 207-12.
6. Irish, A.B., C.G. Winearls, and T. Littlewood, Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma. Qjm, 1997. 90(12): p. 773-80.

Olguların yaşına göre kemik tutulumu



Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	*n*	*%*
Yaş		
<65	89	46,4
65 ve üzeri	103	53,6
Cinsiyet		
Erkek	113	58,9
Kadın	79	41,1
Komorbidite		
Hipertansiyon	65	33,9
Diabetes Mellitus	34	17,7
Miyelom klonu		
IGG K	79	41,1
IGG L	35	18,2
Kemik tutulumu		
Var	153	79,7
Yok	39	20,3
Hiperkalsemi		
Var	33	17,2
Yok	159	82,8
Renal yetmezlik		
Var	37	19,3
Yok	155	80,7
Genetik risk		
Standart risk	166	86,5
Yüksek risk	26	13,5
Anemi		
Var	89	46,4
Yok	103	53,6
ISS evresi		
I	60	31,3
II	60	31,3
III	72	37,4

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-24 Referans Numarası: 300

AĞIR KALITSAL NÖTROPENİ VAKALARIMIZ

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakütesi Çocuk Hematoloji Bölümü
[2]Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Ağır kalıtsal nötropeniler, periferik kanda nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında seyrettiği heterojen bir hastalık grubunu kapsamaktadır. Klinikte genellikle hayatı tehdit eden ağır bakteriyel enfeksiyonlar ile seyrederler. Hastalığın bilinen çok sayıda geni mevcuttur.

Burada çocuk hematoloji kliniğimizde ağır kalıtsal nötropeni tanısıyla izlenen ve mutasyonları gösterilen onbir vaka sunulmuştur.

Kliniğimizde nötropeni ile izlenen akkiz bir sebep bulunmayan 48 hastadan genetik mutasyon çalışması istenmiştir. Genetik çalışmasında mutasyon tespit edilen 11 vaka burada sunulmuştur. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır.

HAX1 gen mutasyonu iki hastada homozigot, bir hastada heterozigot olarak bulunmuştur.

ELANE geninde iki hastada heterozigot mutasyon bulunmuştur.

WAS geninde heterozigot mutasyon bulunan bir hastamız vardır. Wiscott aldrich sendromu kliniğinde olmayan, trombosit sayısı normal, sadece nötropenisi olan, ağır enfeksiyon geçirmeyen ve tedavisiz izlenmekte olan bir hastadır.

GFI1 geninde mutasyonu olan bir hastamız vardır.

VPS45 geninde heterozigot mutasyon olan iki hastamız vardır.

Glikojen depo hastalığı tip 1 b tanısı konulan iki hastamız vardır.

Kliniğimizde mutasyon çalışmasında bu mutasyonlar gösterilemeyen, ancak nötrofil sayısı çok düşük seyreden, tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle granülosit koloni stimule edici faktör kullanan hastalarımız vardır.

Kalıtsal ağır nötropeni kliniği olan hastaların mutasyon çalışmalarının yapılması hastalığın genetik geçişi açısından ailenin bilgilendirilmesi, muhtemel hasta doğacak kardeşlerin önlenmesi ve hastalığın seyrinin öngörülebilmesi açısından önemlidir. Kalıtsal ağır nötropeni hastalarının mümkün olan en geniş mutasyon içeren panellerle taranması, mutasyon bulunamadıyla tüm genom taraması ile hastalık ile ilgili yeni genlerin tanımlanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: nötropeni, kalıtsal, kemik iliği yetmezliği

Kaynaklar

1. Karapınar DY, Patıroglu T, Metin A, et al. Homozygous c.130-131 ins A (pW44X) mutation in the HAX1 gene as the most common cause of congenital neutropenia in Turkey: Report from the Turkish Severe Congenital Neutropenia Registry. Pediatr Blood Cancer. 2019;e27923. https://doi.org/10.1002/pbc.27923
2. Fadeel B, Garwicz D, Carlsson G, Sandstedt B, Nordenskjöld M. Kostmann disease and other forms of severe congenital neutropenia. Acta Paediatr. 2021;110:2912–2920.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-25 Referans Numarası: 361

FATAL SEYİRLİ PRİMER DALAK PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA, NOS VAKASI

Hakan Kalyon[1], Olga Meltem Akay [1], Merve Akyol[3], Emre Osmanbaşoğlu[1], Öner Doğan[2], Burhan Ferhanoğlu[1]

[1]Koç Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

PTHL,NOS T hücreli NHL vakalarının batı toplumlarında en sık görülen alt tipidir. IPTCLP, T cell project ve COMPLETE çalışmalarında prevelansı %22-36 arasında saptanmıştır. Bu çalışmalarda vakaların %13 oranında izole ekstranodal tutulum gösterilmiştir.Sık görülen ekstranodal tutulum alanları deri ve gastrointestinal sistemdir. Splenomegali %24, hepatomegali %17 olguda gösterilmiştir.Genel yanıt %50-60, tam yanıt oranları %20-30'dur. 5 yıllık sağkalım %20-30 olup hastalığın prognozu kötüdür. Dalak, sistemik lenfomlarda sıklıkla tutulan bir organdır. Seyrek olarak primer splenik lenfoma vakaları ile karşılaşmaktayız.Splenomegali ve/veya dalakta tümör formasyonu ile birlikte dalağın hiler lenf bezleri tutulumu haricinde diğer alanlarda tutulum olmaması şeklinde tanımlamalar olsa da hastalığı net olarak ifade etmemektedir.Dalağın primer PTHL,NOS vakamızı nodal tutulum ile seyreden PTHL ile karşılaştırıldığında belirgin atipik özellikler göstermesi ve daha agresif seyretmesi nedeniyle sizlerle paylaşmaktayız.

Vaka Sunumu: 68 yaşında özgeçmişinde özellik olmayan erkek hasta yaklaşık 1 aydır olan, antibiyoterapiye yanıt vermeyen ateş sebebiyle başvurdu. Fizik muayenede ECOG:2, masif splenomegalisi mevcuttu, periferik LAM saptanmadı. Lökosit 3,1 K/uL hemoglobin 7,5 gr/dl, trombosit 78 K/uL, LDH:707 U/ml, ESR:116 mm/saat idi. Yaymada atipik hücre görülmedi. EKO'da vejetasyon yoktu. Hemokültürlerinde üreme olmadı. Lenfoproliferatif hastalık ön tanısı ile PET-BT çekildi. Kemik iliğinin akım sitometrik incelemesinde tanısal bulgulara rastlanmadı.Histopatolojik incelemede selülarite %80-90 ve megakaryositik seride orta derecede ile eritroid seride belirgin hiperplezi,yama-intersitisyel orta-iri boyutta sitotoksik T hücre immünfenotipinde (CD3+, CD8+, TIA+, granzim-, perforin-, CD56 -, CD20-, CD10-,) atipik lenfoid infiltrasyonu vardı.Kemik iliği biyopsisinde hipersplenizme ait bulgular ve masif splenomegali olması nedeniyle splenik bir lenfomanın infiltrasyonu olabiliceği düşünüldü. Transfüzyon ihtiyacı gelişip pansitopenisi olduğundan tanısal ve terapötik splenektomi kararı alındı.Dalak ve hiler lenf bezi histopatolojik incelemesinde hedef hücreler CD2+, CD3+, CD8+, CD4-, TIA+, perforin+, CD30-, CD20-, EBER-,CD10-bcl-6-, Ki-67 indeksi %70-80 bulundu. CD5 ve CD7'de ekspresyon kaybı saptandı.Karaciğer trucut biyopsisinde malignite bulgusuna rastlanmadı.WHO sınıflaması splenik tutulumlu lenfomalar göz önüne alındığında vakamızda Nazal T/NK hücreli lenfoma,ALCL,AITCL,Hepatosplenik T hücreli lenfoma,T-LGL morfolojik inceleme ve IHK ile düşünülmedi.Hasta PTHL,NOS olarak değerlendirildi.Hastaya CHOP kemoterapisi verildi.Takipte fokal nörolojik defisitleri geliştiğinden çekilen beyin MR'da metastaz ile uyumlu tutulumları saptandı.Hastamız tanısının konulmasından yaklaşık 3 hafta sonra kaybedildi.

Tartışma: Klinikte karşılaştığımız PTHL,NOS vakalarının agresif seyirli, tedaviye yanıt oranları düşük, nüks oranı yüksek ve prognozu kötü olduğunu bilsek de hastamız klasik bir PTHL,NOS'tan farklı özellikler ve daha agresif seyir göstermektedir. Dikkatimizi çeken en önemli özellik vakanın agresif seyri olmuştur.Vakamız tanıdan sonra yaklaşık 3 hafta içinde kaybedilmiştir. Literatürü taradığımızda benzer bir vaka Attafi S ve ark. tarafından 2015 yılında sunulmuştur ve bu vaka da 2 ay içerisinde kaybedilmiştir. Hastamızın diğer bir özelliği de erken dönemde SSS tutulumunun ortaya çıkmasıdır.PTHL,NOS vakalarında tanı anında SSS tutulumu beklediğimiz bir bulgu olmayıp nörolojik defisit saptanmadığı sürece görüntüleme ya da BOS incelemesi ve SSS profilaksisi önerilmez.Fakat hastamızda tanıda kısa süre sonra nörolojik defisit gelişmiş,MR'da lenfoma tutulumu konfirme edilmiştir.Diğer dikkatimizi çeken husus da oldukça agresif seyreden bu vakada PET-BT'de tanının konduğu 25 cm boyutuna ulaşan dalakta karaciğer düzeyinin üzerinde hipermetabolizma saptanmamış olmasıdır.

Anahtar kelimeler: Dalak, prognoz, periferik T hücreli lenfoma, splenomegali, CHOP, PET-BT

Kaynaklar

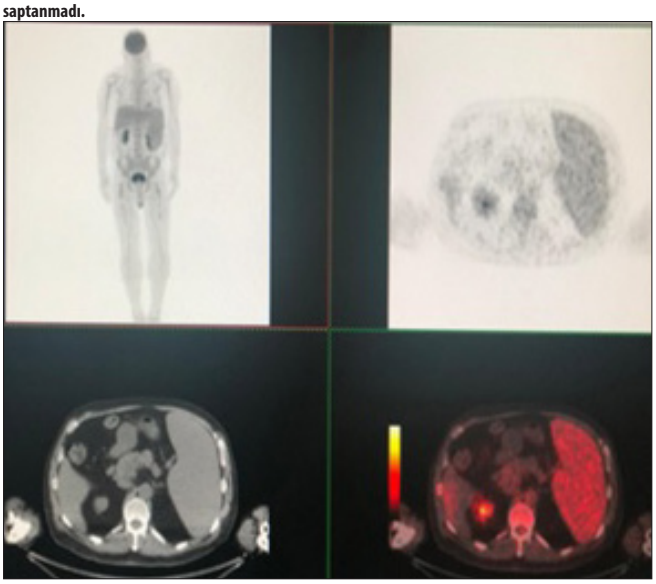
A challenging peripheral T-cell lymphoma of the spleen with fatal outcome: A Tunisian case. African Journal of Cancer volume 7, pages149–152 (2015)

Peripheral T-Cell Lymphoma, not Otherwise Specified (PTCL-NOS). Cancer Treat Res. 2019;176:83-98

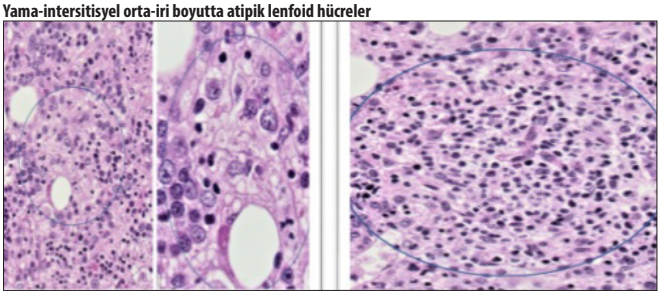
Malignant lymphoma of the spleen in Japan: a clinicopathological analysis of 115 cases. Pathology International 2012;62: 577–582

Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified. UpToDate Initial treatment of peripheral T cell lymphoma. UptoDate

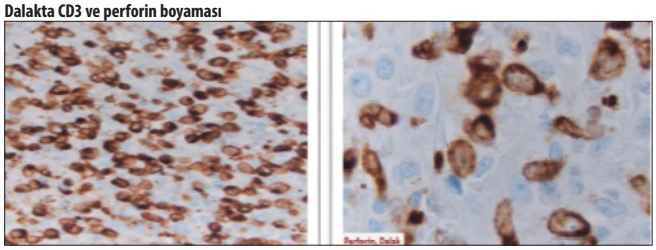
Dalakta karaciğer ile eş düzeyde FDG tutulumu. Kemik iliğinde heterojen görünüm. Nodal tutulum saptanmadı.



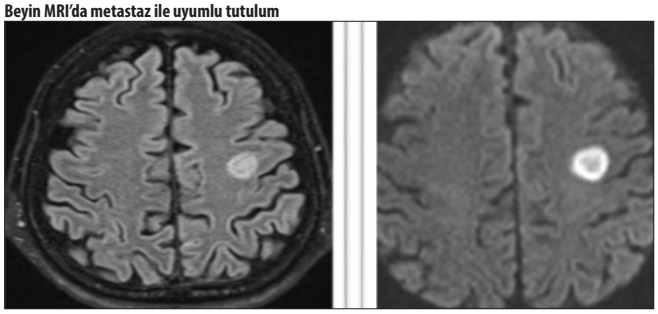
Yama-intersitisyel orta-iri boyutta atipik lenfoid hücreler



Dalakta CD3 ve perforin boyaması



Beyin MRI'da metastaz ile uyumlu tutulum



■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-26 Referans Numarası: 445

MİKROANJİOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ AYIRICI TANISINDA PLASMODİUM FALCİPARUM

Mert Ariç[1], Tahir Alper Cinli[2], İstemi Serin[2], Emine Meltem[3], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

Giriş: Sıtma, plasmodium parazitinin beş farklı türünün (P.falciparum, P.vivax, P.ovale, P.malariae, P.knowlesi) neden olduğu bir hastalıktır. P. falciparum ve P. vivax en büyük tehdidi oluşturmaktadır. Hastalık insanlara, parazitle enfekte olmuş dişi anofel sivrisineğinin ısırığıyla bulaşmaktadır. Semptomlar endemik bölgeye gidildikten genellikle 7-30 gün içinde görülmekle beraber, birkaç ay sonrasında da görülebilir. Hastaneye ilk başvuru sebepleri taşikardi, takipne, üşüme, titreme, ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, kusma gibi spesifik olmayan semptomlardır. Hastalığın komplike olmayan formu olduğu gibi ağır sıtma kliniğine de sebep olmaktadır. Ağır sıtma tablosunda bulguların nedeni enfekte eritrositlerin küçük damar endotellerine yapışması ve enfarkt, kapiller hasar ve organ disfonksiyonlarına sebep olmasıdır. Bunlar arasında; bilinç durumunda bozulma, inme, masif intravasküler hemoliz, hipoglisemi, akut respiratuar distres sendromu, koagulasyon bozukluğu, metabolik asidoz, renal yetmezlik, dolaşım bozukluğu ve karaciğer yetmezliği bulunmaktadır.

Vaka: Bilinen hastalık öyküsü bulunmayan, 37 yaşında erkek hasta, 2 ay önce başlayan ateş, karın ağrısı, bilinç bulanıklığı şikayetleriyle acil servise getirildi. Hastanın başvurudan 5 ay öncesinde Tanzanya seyahati olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, genel durum orta-kötü, non-oryante, nonkoopere, ense sertliği yok, pupiller izokorik, ışık refleksi +/+, batın muayenede defans +, tansiyon 110/75 mm/Hg, nabız 90/dk, ateş:38.3, cilt ve sklera ikterik, ekstremite ve gövdede makulopapüler döküntü mevcuttu; diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Kan tetkiklerinde lökosit 21800/mm^3, hemoglobin 10,1 g/dL, hemotokrit %28.7, ortalama korpüsküler hacim 79 fL, trombosit 9000/mm^3, INR 1.5, direkt bilirubin 9.6 mg/dL, total bilirubin 10.7 mg/dL, laktat dehidrogenaz 1033 U/L, kreatinin: 0.9 mg/dL, üre: 93 mg/dL, CRP: 253 mg/l, prokalsitonin >100 ng/ml ve ferritin >2000 ml/ng idi. Toraks tomografisinde, her iki akciğer alt loblarda yaygın buzlu cam sahaları saptandı. Batın tomografide hepatosplenomegali izlendi. Nöroloji konsültasyonunda kliniği açıklayan akut patoloji saptanmadı. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunda menenjit düşünülmedi. Takiplerinde hipotansif seyreden ve yüksek doz steradin ihtiyacı yanında glaskow koma skoru düşüşü izlenen hasta, entübe edilerek yoğun bakım ünitesine interne edildi. Hematoloji konsültasyonu istenen hastanın ilk periferik yaymasında trombositopeni, şistositler, olgun nötrofil sayısında artış, eritrositlerde birden fazla taşlı yüzük formu izlendi (Şekil 1.). P.falciparum sebepli sıtma tanısı konulan hastaya sıtma savaş merkezine başvurularak öncelikle artesunat tedavisine başlanmış olup, sonrasında artemeter- lumefantrin tedavisine geçilmiştir. Yoğun bakım ünitesi takiplerinde hastada şiddetli hemolize bağlı akut böbrek hasarı gelişti, hemodiyaliz ihtiyacı oluştu ve hemodiyalize alındı. Mikroanjiopatik hasara sekonder periferik dolaşım bozukluğu gelişti, ayak parmaklarında siyanoz görüldü ve hastada amputasyon gerekliliği oluştu. Sıtmaya bağlı komplikasyonlar gelişen hasta 44 gün sonra tedavisi tamamlanarak taburcu edilmiştir.

Sonuç: Sıtma; ateş mikroanjiopatik hemolitik anemi hiperbillirubinemi multi-organ yetmezliği gibi dissemine intravasküler koagülopati benzeri bir tablo oluşturabilmektedir. Alınan anamnezin çok değerli olduğu bu tip hastalarda seyahat öyküsü mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

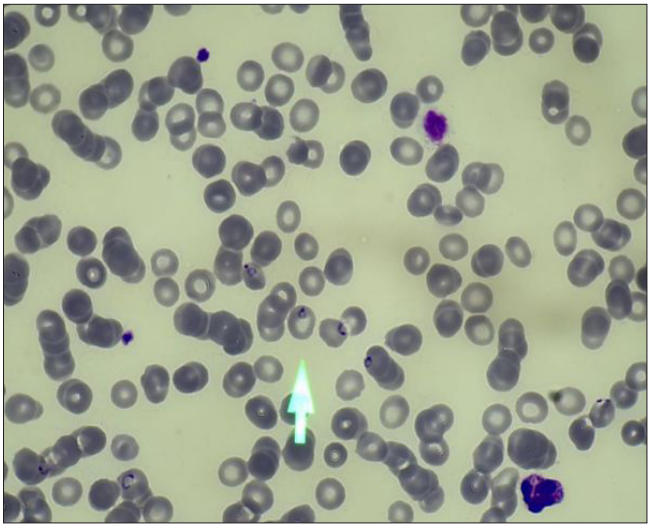
Anahtar kelimeler: sıtma, plasmodium falciparum, anemi, trombositopeni

Kaynaklar

1) UpToDate. Retrieved September 7, 2022, from https://www.uptodate.com/contents/malaria-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-nonpregnant-adults-and-children?search=malaria&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

2) Awoke, N., & Arota, A. (2019, March 5). Profiles of hematological parameters in plasmodium falciparum and plasmodium vivax malaria patients attending TERCHA General Hospital, Dawuro Zone, South Ethiopia. Infection and drug resistance. Retrieved September 7, 2022, from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407901/

3) Sıtma. Retrieved September 7, 2022, from https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-sitma



Şekil 1. Periferik yaymada eritrositler içerisinde taşlı yüzük görünümü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-27 Referans Numarası: 618

NADİR BİR AL AMİLOİDOZ KLİNİĞİ: YAYGIN HEMORAJİK BÜLLÖZ CİLT LEZYONLARI, OLGU SUNUMU

Muhammed Selim Yılmaz[1], Damla Ortaboz[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt[2], Tuba Özkan[2], Ayşe Salihoğlu[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Amiloidoz hatalı katlanan proteinlerin vücuttaki değişik dokularda depolanması sonucunda ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Biriken fibriler protein fizyolojik ortamda çözünmez ve proteolitik enzimlere direnç gösterir. AL amiloidozda (hafif zincir amiloidozu) cilt tutulumu ekimoz, peteşi gibi hemorajik lezyonlar; mumsu, düzgün, parlak papül ve nodüller şeklinde görülebilir. Kutanöz lezyonlar en sık yüz ve intertriginoz bölgelerde görülür. Burada hastalık seyrinde büllöz cilt lezyonları ortaya çıkan bir amiloidoz hastasını sunmaktayız.

Olgu: Bilinen hipertansiyon, hipotiroidi ve prostat hiperplazisi olan 71 yaşında erkek hasta, Nisan 2021'de 2 ayı aşkın süredir olan nefes darlığı şikayeti nedeniyle başka bir merkezde tetkik edilmiş, bilateral plevral efüzyon saptanmış. İleri tetkikler ile ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği ortaya konan hasta amiloidoz şüphesi ile değerlendirildi. Hastanın tanı sırasındaki laboratuvar parametreleri Tablo'da özetlenmiştir.

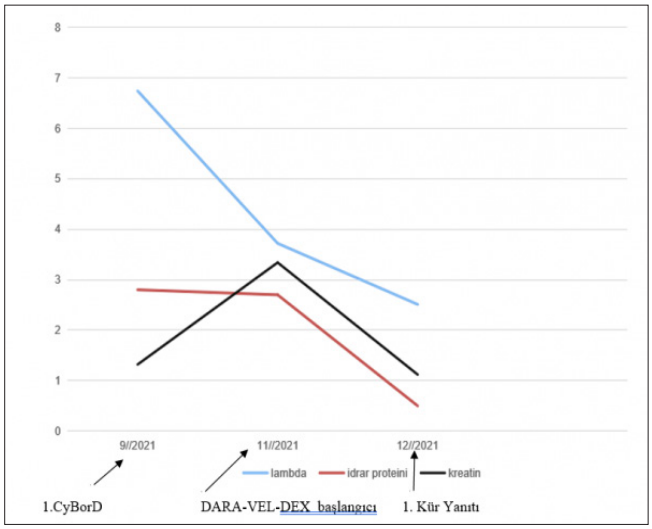
Kemik iliği plazma hücre oranı %10 bulunan hastanın karın yağında, kemik iliğinde ve proteinüri tetkiki için yapılan böbrek biyopsisinde amiloid depozitleri görülerek hasta lambda AL amiloidoz olarak değerlendirildi. Kalp ve böbrek tutulumu olan hasta revize Mayo Klinik evre 1 olarak değerlendirildi. İlk sıra tedavi olarak bortezomib, siklofosfamid, deksametazon başlanan hasta bu tedaviden 4 kurs aldı. Yanıtın kısmi yanıttan kötü olması üzerine tedaviye daratumumab, bortezomib, deksametazon ile devam edildi. Altıncı kursta COVİD 19 enfeksiyonu nedeni ile tedaviye ara verildi. COVİD servisinden taburcu edildiğinde her iki üst ekstremitesinde, sırtında ve sakral bölgesinde hemorajik büllöz lezyonlar gelişti. Lezyonlar çıktığı sırada hasta çok iyi kısmi yanıta sahipti. Hastanın klinik seyri ve tedavi yanıtları Şekil 1'de gösterilmiştir. Lezyonların hızla ilerlemesi ve genel durum bozukluğu nedeni ile doku örneği alınarak hasta yatırıldı (Şekil 2-3). Biyopside dermiste yoğun elastik lif hasarı, perivasküler ve peri-adneksiyel alanlarda amiloid birikimi ile uyumlu kongofilik boyanma, üst dermiste ayrışma ve taze kanama bulguları saptandı. Yatışta cilde yönelik pansuman ile antibiyotik tedavisi, ağrı kesici tedavi düzenlenen hastada sepsis gelişti ve hasta kaybedildi.

Tartışma: Bulloz hastalıklar genelde epitelyal adezyon defektlerinden dolayı meydana gelmektedir. İnflamatuvar, enfektif, otoimmün, ilaç ile ilişkili veya genetik nedenlere bağlı olabilmektedir. Bu ayrımı yapabilmek ancak deri biyopsisi ile olabilmektedir. Son yıllarda artan covid enfeksiyonu da ciltte vakamızdaki gibi benzer bulloz döküntüler yapabilmektedir Bu döküntülere benzer diğer bir örnek de ilaç erüpsiyonlarıdır. Dermatoloji bölümü ile yaptığımız konsultasyonda ilaç erupsiyonu ağız içinde lezyon olmaması nedeni ile düşünülmedi. Biyopside amiloid depozitlerinin görülmesi ile tanı kesinlik kazandı. Bu olgunun ilginç taraflarından biri lezyonların tanı anında veya hastalık nüksü sırasında değil hematolojik yanıt devam etmekte iken ortaya çıkması idi. Literatürde bildirilen olgular genellikle hastalığın başlangıcı veya nüksü sırasında bu tür lezyonlarla gelen olgular idi.

Anahtar kelimeler: BÜLLÖZ LEZYON, CİLT TUTULUMLU AMİLOİDOZ, COVİD

Kaynaklar

1. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2020; 95:848.
2. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light Chain Amyloidosis. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018; 10:e2018022.
3. Requena L, Kutzner H, Palmedo G, Calonje E, Requena C, Pérez G, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma: a clinicopathologic, immunohistochemical and ctogenetic study of 8 cases. Arch
4.Drmatol. 2003;139(4):475-86. [Crossref] [PubMed]
5. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. J Am Acad Dermatol. 2003;48(4):497-507. [Crossref] [PubMed]
6. Gertz MA. Immonglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis and treatment. Am J Hematol. 2016;91(9): 947-56. [Crossref] [PubMed]
7. Erdoğan FG, Tuğrul B, Gürler A, Heper AO. [A case of multiple myeloma diagnosed by skin lesions]. Turkderm. 2010;44:170-3. [Crossref]
8. Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, Sharma A, Singh S, Varma S. Skin involvement in primary systemic amyloidosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1):e2013005. [Crossref] [PubMed] [PMC]



Şekil 1. Hastanın klinik seyri ve tedavi yanıtları



Şekil 2. Ayak başparmağında hemorajik bül



Şekil 3. Belirgin Nikolsky bulgusunun eşlik ettiği yaygın büllöz lezyonlar

Tablo1.

Parametre	*Sonuç*	*Normal Aralık*
Serm serbest kappa	24.6 mg/l	6.7-22.4 mg/l
Serum serbest lambda	97.6 mg/l	8.3-27.0 mg/l
Kreatinin	1.39 mg/dl	0.5-0.9 mg/dl
Pro-bnp	965 pg/ml	0-170 pg/ml
Troponin T	0.016 ng/ml	<0.014 ng/ml
Total Protein	6.4 g/dl	6.4-8.3g/dl
Albumin	3.46 g/dl	3.5-5.5 g/dl
24 saatlik idrarda protein	1494 mg/gün	<140 mg/gün
24 saatlik idrarda mikroalbumin	1215 mg/gün	<30 mg/gün
Alkalen fosfataz	114 U/l	40-130 U/l

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-28 Referans Numarası: 620

CD49D VE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ İLİŞKİSİ ÜZERİNE GÜNCELLENMİŞ BİR ANALİZ

Elif Gizem Aktaş[1], Mustafa Güven[2], Ekin Kırcalı[3], Güldane Cengiz Seval[3], Selami Koçak Toprak[3]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Matür B hücrelerinin kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda birikmesiyle karakterize olan kronik lenfositer lösemi (KLL), batı toplumlarında en sık görülen hematolojik malignitedir. Çeşitli belirteçler klinik seyri çok heterojen olan KLL'nin prognozunun belirlenmesinde kullanılmaktadır. ZAP70 ve CD38 kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen belirteçlerdendir bununla birlikte KLL'de prognostik belirteçler hala önemli bir araştırma konusudur. Artan sayıda çalışmalar CD49d'nin de kötü prognozla ilişkili olabileceğini göstermiştir. CD49d-KLL ilişkisinin aydınlatılması anti-CD49d ajanlarının terapötik olarak kullanılabilmesi ve daha iyi risk analizi yapılması açısından önem taşımaktadır. Kliniğimizde daha önce yürütülmüş olan çalışmamızda CD49d ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olsa da bu çalışmamızda artan hasta sayısı ve takip süreleriyle CD49d-KLL ilişkisini inceledik.

Hastalar ve Metod: KLL tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde takip edilen 120 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Uluslararası klavuzların önerileri doğrultusunda hastaların periferik kan örneklerinde CD49d, CD38 ve ZAP70 ekspresyonları akım sitometriyle incelenmiştir. İncelenen belirteçler için eşik değerler şu şekilde kabul edilmiştir: CD38>%30, ZAP-70>%20, CD49d>%30. 120 hastanın demografik verileri, hastalık evreleri ve tedavi durumları belirlenmiştir. Hastalık evrelerinin belirlenmesinde RAI kriterleri kullanılmıştır.

Sonuç: Hasta populasyonumuzun ortalama yaşı 53 (35-93), erkek/kadın oranı 63/57 olarak bulunmuştur. Ortalama sağ kalımın 42 ay olduğu görülmüştür. Tanı anındaki CD49d ekspresyonuyla toplam sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın sonuç bulunmuştur (p=0,062). Rai 0, I ve II evreleri erken; Rai III, IV evreleri ileri evre olarak kabul edilmiştir. Tanı anında 52 hastanın erken 23 hastanın ileri evre hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir. CD49d ekspresyonu ve tanı anındaki hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p>0,05). CD49d ekspresyonunun, kötü prognozla ilişkili olduğu bilinen CD38 ve ZAP70 ekspresyonlarıyla pozitif korele olduğu bulunmuştur (sırasıyla p=0,012 ve p<0,001).

Tartışma: CD49d son yıllarda araştırmaların yoğunlaştığı bir belirteçtir. CD49d'nin KLL sağkalımına olan etkisine dair farklı çalışmalar bulunmaktadır. Daha önce KLL-CD49d ilişkisini aydınlatmaya yönelik kliniğimizde yapılan çalışmamızda CD49d ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Daha fazla hastanın dahil edildiği bu çalışmada CD49d ve sağkalım arasından istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir sonuç bulunmuştur. Bir önceki çalışmamızda ortalama sağ kalımın 72 olarak bulunup bu çalışmamızda 42 ay olarak bulunması yeni tanı alan hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda ayrıca kötü prognozla ilişkilendirilen ZAP70 ve CD38 ile CD49d arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. CD49d'nin KLL için prognostik ve prediktif değeri daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla hastanın dahil edildiği retrospektif ve prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositer Lösemi(KLL), CD49d, ZAP70

Kaynaklar

PubMed.gov, Up to date

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-29 Referans Numarası: 109

AŞIYA BAĞLI İMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİ VE HEPARİNE BAĞLI TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİ.

Arav Bongirwar[1], Sanika Ainchwar[1], Shivangi Ranjan[1], Atul R Laddu[1], Bulent Kantarcioglu[2], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

Özet: COVID-19 enfeksiyonlarını önlemek için birçok COVID-19 aşıları geliştirilmiştir. Bunlardan ikisinde (Astra-Zeneca ve J&J) çok nadir görülen ve Aşıya Bağlı Trombotik Trombositopeni (VITT) isimlendirilen bir durumla karsılaşılmıştır. VITT, Heparine Bağlı Trombotik Trombositopeni (HITT) adı verilen ve heparine karşı gelişen antikorlarla meydana gelen trombotik olaylara çok benzer.

Giriş: Aşılama programları ilk başladığında, COVID-19 aşılarıyla ilgili her şey güvenli görünüyordu. Ancak adenovirus vektor aşılarının geliştirilmesinden kısa bir süre sonra, trombotik olaylar ve akut trombositopeniyi içeren ciddi ancak çok nadir bir komplikasyon olduğu görüldü. Bu durum yeniydi ve bilim adamları İsrail, Norveç, Almanya ve Birleşik Krallık'ta yayınlanan vakalar ve vaka raporları ışığında aşıya bağlı immün trombotik trombositopeni (VITT) veya aşıya bağlı protrombotik immün trombositopeni olarak adlandırdılar (Şekil 1).

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada, J&J aşısının uygulanmasını takiben VITT oluşumunu inceleyerek bir literatür derlemesi hazırladık [1-2].

Sonuçlar: Bugüne kadar 50 vaka tespit edildi ve aşılamanın ardından VITT insidansı milyonda 3,8 vaka olarak belirlendi (Sekil 2).

VITT gelisiminde Immune Sistemin Rolu (Sekil 3):

Adım 1-4: Adenovirüs bazlı bir COVID-19 aşısının uygulanması, SARS-CoV-2'nin spike proteinine karşı antikorları indükler ve alıcıyı COVID-19'a karşı korur.

Adım 5-7: Nadir durumlarda, trombosit faktör 4'e (PF4) bağlanabilen ve trombositleri aktive ederek immün kompleksler oluşturabilen VITT antikorları indüklenir.

Adım 8-10: Bu, pıhtılaşma kaskadlarının patolojik aktivasyonuna ve trombosit sayılarında düşüşe yol açar. VITT ile ilişkili pıhtılar beyinde, akciğerde, karında, karaciğerde ve bacaklarda tanımlanmıştır.

VITT Tanisi (Sekil 4):

1. Tromboz
2. Trombositopeni
3. Pozitif PF4-ELISA
4. Yükselmiş D-dimer

Tedavi ve Yonetim:

1. Intravenoz İmmünoglobulin
2. Direk etkili antikoagulanlar (DOAC)

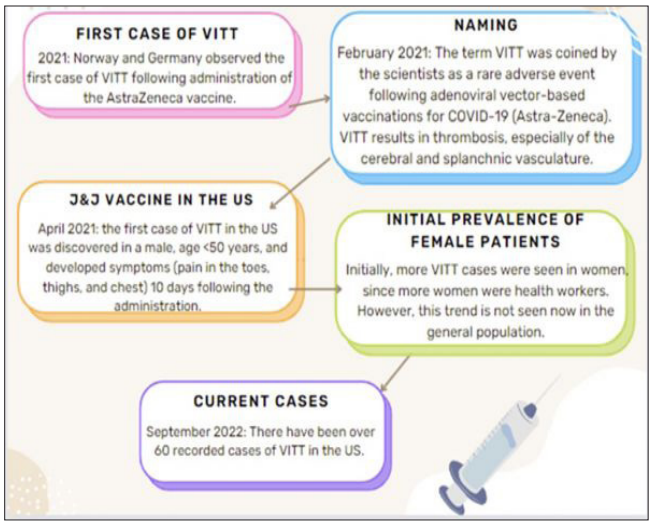
Tartışma: VITT, trombositlere bağlı PF4'ü tanıyan immünoglobulinin neden olduğu çok ciddi bir otoimmün bozukluktur. Trombosit sayısında önemli bir düşüş, göğüs ağrısı ve bacakta şişlik ile karakterizedir. Bu hastalarda heparin tedavisinden kaçınma ve DOAC kullanımı önerilmektedir

Anahtar kelimeler: VITT, HITT, Astra-Zeneca Aşısı, Johnson & Johnson Aşısı.

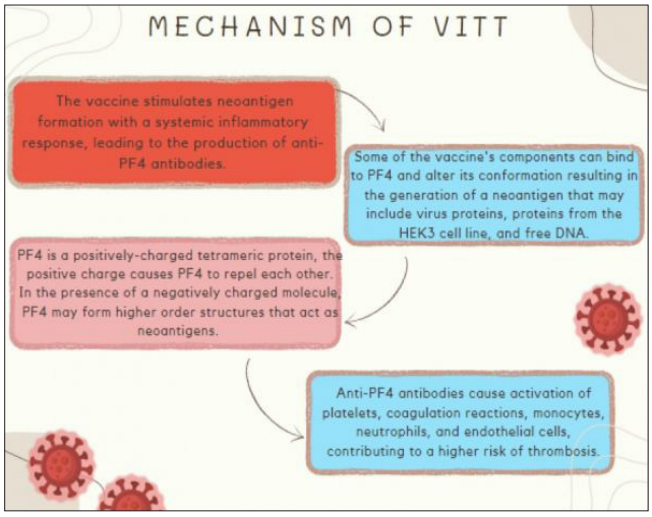
Kaynaklar

1. Bussel, James; Connors, Jean; Cines, Douglas, et al: Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia, Blood, May 9, 2022
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE. et al: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med. 2021; 384 (22): 2124–
3. Amer Coll of Cardiology: Cardiology Magazine: Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) and COVID-19 Vaccines: What Cardiovascular Clinicians Need to Know, June 8, 2021
4. Arepally, Gowthami: Heparin-induced thrombocytopenia: Blood, 129 (21): 2864–2872, 2017
5. CDC: https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#vaccinations_vacc-total-admin-rate-total

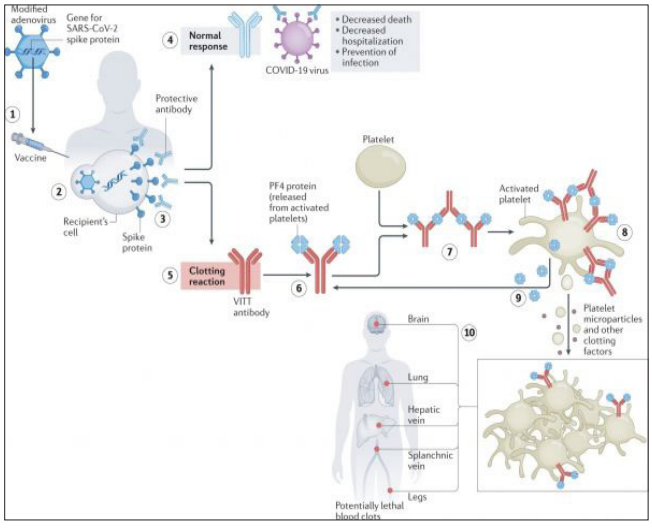
6. CDC Data: https://www.statista.com/statistics/1198516/covid-19-vaccinations-administered-us-by-company/
7. COVID Data Tracker: CDC, June 17, 2022
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2022
9. Singh, Anurag; Toma, Filip; Uzun, Günalp, et al: The interaction between anti-PF4 antibodies and anticoagulants in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. Blood, 139 (23): 3430–3438, 2022.
10. https://ourworldindata.org/covid-vaccinations
11. https://www.hhs.gov/coronavirus/covid-19-vaccines/index.html - approval date for vaccines



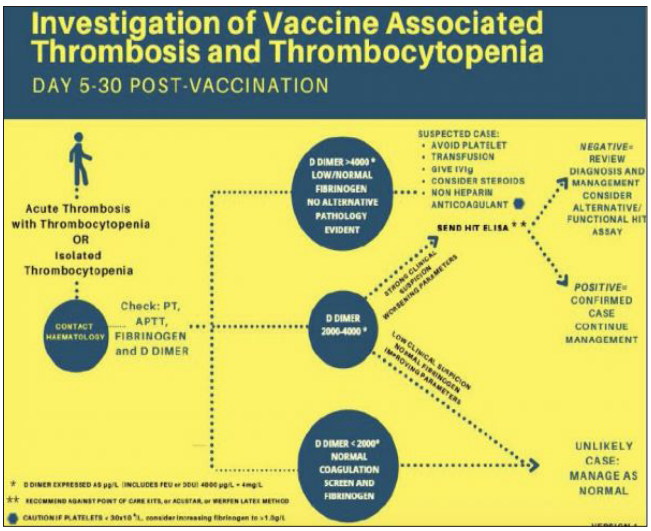
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-31 Referans Numarası: 625

MULTİPL MYELOM TANILI BİR HASTANIN AL AMİLOİDOZ OLARAK GEÇ NÜKSÜ, OLGU SUNUMU

Aysel Rahimova[1], Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Umut Yılmaz[2], Selin Küçükyurt Kaya[2], Tuba Özkan[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ayşe Salihoğlu[2]

[1]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
[2]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji

Giriş: Multipl myelom (MM); kemik iliğinde plazma hücrelerinin malign proliferasyonu olup klinik spektrumu, önemi belirsiz monoklonal gamopatiden plazma hücreli lösemiye kadar değişebilmektedir. Hastaların başvuru şikayeti genellikle kemik ağrıları, patolojik kırıklar, halsizlik ya da tekrarlayan enfeksiyonlardır. Hafif zincir amilodiozu (AL amiloidoz) yanlış katlanmış hafif zincirlerin kalp, böbrek ve yumuşak dokularda çökmesi ve bu organların fonksiyonlarının bozulması ile nitelenmektedir. MM'li hastaların %10-15'inde MM seyri sırasında aşikar AL amiloidoz gelişebilir. Burada otolog nakilden uzun zaman sonra AL amiloidoz olarak nüks eden genç bir hasta sunulmaktadır.

Olgu: Bilinen hastalığı olmayan 1977 doğumlu kadın hastada Haziran 2007'de 1 yıldır olan sırt ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurduğunda lomber manyetik rezonans görüntülemede spinal korda bası yapan kitle saptanıp laminektomi yapıldı. Kitle lambda plazma hücreleri içeren plazmasitom ile uyumlu bulundu. İleri tetkikler neticesinde ISS II lambda hafif zincir MM tanısı alan hasta önce dorsal vertebralara uygulanan radyoterapi ve ardından 6 kurs vinkristin, adriamisin, deksametazon (VAD) ile tedavi edildi. VAD tedavisi sonrası kısmi yanıttan kötü yanıt elde edilmesi üzerine 2 ay talidomid uygulanan hasta siklofosfamid ile mobilizasyon yapılarak Temmuz 2008'de otolog nakil oldu. Nakil sonrası tedavisiz izlenen hastada Nisan 2018'de biyokimyasal ilerleme saptandı. Tedavisiz izlenmeye devam edilen hasta Ocak 2020'de karpal tünel sendromu (KTS) operasyonu geçirdi. Haziran 2020'de 3 haftadır olan efor dispnesi, çarpıntı yakınmaları ile başvurduğunda NYHA 3 kalp yetmezliği olarak değerlendirilen hastanın elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi bulguları amiloid infiltrasyonu ile uyumlu bulundu. Serum serbest lambda hafif zincirinin 471 mg/lt'ye yükseldiği tespit edildi. Kemik iliğinde plazma hücre oranı < %10 bulundu, amiloid depozitleri saptandı. Karın yağının aspirasyonunda da amiloid depozitleri görüldü.PET/BT'de kemik tutulumu saptanmadı. Hasta kardiyak evre IIIa ve revize edilmiş Mayo Klinik evrelemesine göre de evre IV amiloidoz olarak değerlendirildi. Proteinüri saptanmayan hastada yumuşak doku (KTS hikayesi) ve kalp tutulumu olduğu düşünüldü. Kardiyoloji servisine yatırılarak diüretik tedavi ve bortezomib temelli siklofosfamid, bortezomib ve deksametzon (CyBorD) başlandı. Ocak 2021'de hematolojik tam yanıt elde edilen, kalp fonksyionlarında belirgin düzelme olan hastaya melfalan 200 mg ile ikinci kez otolog kök hücre nakil yapıldı. İknci nakil sonrası diüretik dışında bir tedavi almayan hasta tam yanıtını korur halde izlenmektedir.

Tartışma: Burada genç yaşta (30) kemik tutulumlarının ön planda olduğu aşikar bir MM tanısı alarak tedavi edilen kadın hastanın 10 yıldan uzun bir zaman sonra bu kez kardiyak amiloidoz olarak nüks etmesi söz konusudur. Tanı sırasında örnek alınan plazmasitom ve kemik iliğinde geriye dönük tekrar bakıldığında amiloid birikimi saptanamamıştır. İdamesiz izlenirken uzun zaman sonra başka bir plazma hücre hastalığı olarak nüks etmiştir. AL amiloidozu olan bir hastanın hastalık seyrinde MM'ye ilerleme olasılığı daha önce MM tanısı olan bir hastada AL amiloidoz gelişmesinden daha düşük bir olasılıktır. Bazı yazılara göre MM'li hastaların %10-15'inde sunulan hastada olduğu gibi hastalık seyrinde AL amiloidoz gelişebilir. Hasta ile ilgili bir diğer önemli husus da KTS ameliyatının muhtemelen gelişmekte olan AL amiloidozun habercisi olduğudur. Hasta NYHA 3 kalp yetmezliği semptomları ile başvurmadan 6 ay önce KTS operasyonu geçirmiştir. AL amiloidozda hastaların çoğunda hastamızda olduğu gibi lambda hafif zincirlerinin yanlış katlanması söz konusudur. Hastanın lambda hafif zincir MM geçmişi de bu noktada önem kazanmaktadır. Özetle MM'li bir hastanın takibinde amiloidoz şüphesi doğurabilecek parametreler de akılda bulunmalıdır. Erken tanı ile sağkalımı belirleyen kardiyak tutulumun ileri evre bir hal almasının önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: multiple myelom, amiloidoz, kardiyak, karpal tünel sendromu

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-32 Referans Numarası: 110

BEHÇET HASTALIĞI İLE AKUT T HÜCRELİ LENFOBLASTİKLÖSEMİ BRLİKTELİĞİ

Mehmet Sezgin Pepeler[1], Funda Ceran [1], Simten Dağdaş[1], Gülsüm Özet[1]

[1]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Behçet hastalığı tekrarlayan oral aftöz ülser, genital ülser, üveit,deri lezyonları ile karekterize inflamatuvar bir hastalıktır. Literatürde Behçet hastalığı (BH) ile hematolojik hastalıkların birlikteliği ile ilgili çok az vaka bildirilmiştir.T-ALL ile ilgili tek bir vaka bildirimi mevcuttur. BH prevelansının yüksek olduğu ülkemizde nadir görülen T-ALL ile birlikteliği olan vakayı sunmayı amaçladık. 48 yaşında kadın hasta durmayan burun kanaması nedeniyle başvurdu. Vital bulguları stabil ve FM'de pozitif bir bulgu saptanmadı. BK: 100000 MNS:9720 Lenfosit:56920 hgb: 8 hct: 24, Plt:28000,çevresel kan yaymasında %60 oranında anormal hücreler izlendi. KİA'da değişik boyutlarda kromatin yapısı immatür, düzensiz çekirdekli blastik hücre infiltrasyonu saptandı.Akım sitometrik değerlendirmesi matur T ALL ile uyumlu saptandı. KİB tanı ile uyumlu raporlandı. MLL delesyonu,monozomi 11saptandı. Toraks BT de mediastinal kitle saptanmadı.HT,5 yıl önce üveit atakları araştırılırken tanısı konulan BH mevcuttu.BH ilişkili ek tutulum olmamıştı. Azatiopürin,kolşisin kullanmaktaydı.Romatoloji KT sürecinde azatiopürinin ve kolşisininkesilmesini önerdi. Hyper-CVAD indüksiyon tedavisi başlandı. SSS tutulum riski yüksek olan hastanın intratekal tedavisi yapıldı,tutulum saptanmadı.Tedavi sonrası yapılan KİA ve KİB blastik hücreye rastlanılmadı.MRD pozitifliği (%0.3)saptandı. Hastalık riski yüksek olan hastanın 53 yaşında HLA tam uyumlu kadın kardeş uyumlu vericisi tespit edildi. Sosyal nedenlerden dolayı AKHN için hasta dış merkeze yönlendirildi.Tartışma: BH ile hematolojik hastalık birlikteliği nadir görülmektedir. MDS, AML, KML birlikteliğinin olduğu vaka raporları mevcuttur(1,2).T -ALL ile birlikteliği ile ilgili literatürde 2014 de Ji Won Kim ve ark yayınladığı Prekürsör T -ALL li bir vaka raporu mevcuttur (3).BH zemininde gelişen hematolojik malignensi etyolojisinde immun sistem disregülasyonu ve immunsupresif ilaç kullanımının sorumlu olabileceği düşünülmektedir(1). Bugüne kadar BH ve hematolojik malignensi birlikteliği ile ilgili net kanıtlanmış bir mekanizma bulunmamakla birlikte olası mekanizmalar, virüslere ve neoplastik hücrelerin immun sistem denetimine karşı bozulmuş immun aktivite ve tümör hücrelerinin artışına yol açan sitokinlerin (TGF-beta1, IL-6, vasküler endotelyla büyüme faktörü) artışının sorumlu olabileceği öne sürülmektedir(4).Otoimmun hastalık ilişkili lösemi ile ilgili İsveçde 402,462 hastadan 1128 hastada lösemi saptanmış olup bunlar içinde BH bulunmamaktadır. Romatoid artrit, Tip 1 DM, Sistemik Skleroz hastalarında önemli derecede ALLinsidansının arttığı belirtilmiştir(5). Olası neden olarak otoimmun hastalıklarda gelişen immun mekanizma disregülasyonu sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Erişkinlerde T-ALL ALL vakalarının %25'ini oluşturmaktadır. BH ile T-ALL birliktelik sıklığının nadir olmasının nedeni olarak ALL görülme oranının diğer MDS,AML,KML ye göre daha düşük görülmesi sayılabilir. Akut promyelositik lösemi ve BH birlikteliği ile ilgili vaka raporunda yazarların kolşisinin uzun süreli kullanımının AML gelişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir. Kolşisinin çeşitli hücre ve organalarda anöploidi ve poliploidiyi indüklediği varsayılmaktadır(6). Aynı zamanda kolşisinin T hücre fonksiyonunu düzenlediği ve antisitokin ajan olduğu bildirilmiştir. Bizim vakada kolşisinin 5 yıl kullanımı mevcut olup ALL geliştirme riskinin yüksek olmadığını düşünmekteyiz.BH patofizyolojisinde kronik rekürren inflamasyonun olduğu ve bunun immun sistemi bozduğu düşünülmektedir. Matur T ALL nin düşük insidansı, literatürde BH ile birliktelik sıklığının düşük olması nedeniyle olgun T ALLnin BH'dan bağımsız gelişebileceği olasıdır.Özet: Hematolojik malignensiler ve BH birlikteliği ile ilgili bildirilen çok az vaka raporu mevcuttur. Bizim vaka T ALL BH birlikteliği olan literatürde bildirilen 2. vakadır. Bu ilişkinin daha fazla çalışmada ve daha fazla vaka raporunda araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, T hücreli lenfoblastik lösemi, kolşisin

Kaynaklar

1. Lin YC, Liang TH, Chang HN, Lin JS, Lin HY. Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome. J Clin Rheumatol 2008;14:169-74.
2. Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent leukaemia in autoimmune disease patients. Br J Haematol 2013;161:677-87.
3. Kim J.W, Pyo J.H, Kim K.J, Kim H, Jeoung Y, Ji J.D, Lee Y.H. Acute Precursor T Cell Lymphoblastic Leukemia Associated with Behcet's Disease: A Case Report. Journal of Rheumatic Diseases Vol. 21, No. 1, February, 2014
4. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. Nat Rev Nephrol 2010;6:511-9.
5. Hemminki K, Liu X, Försti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent leukaemia in autoimmune disease patients. Br J Haematol 2013;161:677-87.
6. Ozdogu H, Boga C, Yilmaz Z, Sahin FI, Bal N. Long-term colchicine therapy in a patient with Behçet's disease and acute promyelocytic leukemia. Rheumatol Int 2007;27:763-5.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-33 Referans Numarası: 168

ERİŞKİNDE NADİR HASTALIKLARDAN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ: 22 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuba Ersal[1], Vildan Özkocaman[1], Cumali Yalçın[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Güllü Koca[1], Rıdvan Ali[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), en sık kemikleri ve cildi etkileyen neoplastik bir histiositozdur. Kemik iliği, karaciğer, dalak, akciğerler, merkezi sinir sistemi (MSS) ve diğer organları da tutabilir. Histiyositik bozukluklar LHH ve Langerhans dışı histiyositoz olarak kategorize edilir. Tarihsel olarak eozinofilik granüloma (kemikte soliter kitle veya yaygın tutulum), Hand-SchüllerChristian hastalığı ve Letterer-Siwe hastalığı etiyolojileri bilinmeyen, histiyosit kökenli hastalıklar olduğundan histiyositozis-X adı altında toplanmışlardır (1). LHH nadirdir, ancak çocuklarda (özellikle küçük çocuklarda) yetişkinlerden çok daha yaygındır. İnsidansı çocuklarda yaklaşık 4.6/1000000 iken erişkinlerde 1-2/1000000'dur (2). LHH'nin CD1a+/ CD207(langerin) + neoplastik hücreleri kemik iliği miyeloid dendritik hücrelerinden türetilir. BRAF V600E mutasyonu vakaların yarısından fazlasında mevcuttur (3). Çocuk yaş grubuna ait daha fazla çalışma bulunmakla birlikte erişkin hastaya yaklaşım ve tedaviyle ilgili veri oldukça azdır.

Amaç ve Yöntem: Merkezimizde Mart 2000 ile Mart 2022 tarihleri arasında LHH patolojik tanısı olan 16 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak taranarak demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi ve sağkalım sonuçları incelendi.

Bulgular: Hastaların %68,7'si erkek ve ortanca yaş 30,5 yıl idi. Tanıda hastaların %50'sinde tek bölgede, %50'sinde multi sistemik (MS) tutulum vardı. Riskli organ tutulumu 3 hastada (%18,75) mevcuttu. En çok tutulan alanlar kemik ve akciğer (%43.75), sonrasında ise MSS (%31,25) idi. Hastaların ancak 5'inden BRAF V600E mutasyon analizi yapıldı ve %20'sinde (n:1) pozitiflik saptandı. Sistemik tedavi endikasyonu olan 8 hastanın tamamına birinci sırada vinorelbin ve steroid tedavisi verildi (tam yanıt oranı %37.5, kısmi yanıt oranı %37.5). Diğer hastalara cerrahi eksizyon veya radyoterapi uygulandı. Hastaların 3'ü (%18,75) nüks etti. İkinci sıra tedavide üç hastada vemurafenib kullanıldı. İki hasta vemurafenibe kısmi yanıtlı, bir hasta ise yanıtsızdı.Tek bölge tutulumu olan hastaların hepsi hayatta ve nüks gelişmedi. Onbir (%68,75) hasta hayatta olup median genel sağkalıma (OS) ulaşılamadı. Üç yıllık OS oranı %79.8 idi. Otuz

yaş üzerindeki hastaların sağkalımı daha düşük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,2). MS hastalığı olanların median OS verileri daha kötüydü (48 aya karşı ulaşılamadı, p=0.02). İki yıllık ve 3 yıllık olaysız sağkalım (EFS) oranları sırasıyla %67 ve %59 idi. Alanin aminotransferaz düzeyi ile sağkalım arasında negatif korelasyon bulundu (p=0.003). Tanı yaşının 30'un üzerinde olması ve MSS tutulumu bulunması daha düşük OS ile ilişkiliydi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dalak ve karaciğer tutulumu olan hastalarda hızlı hastalık progresyonu ya da tedaviye refrakterlik izlendi.

Tartışma ve sonuç: Yetişkin LHH için standart bir tedavi yoktur ve bu popülasyon üzerinde herhangi bir prospektif çalışma yapılmamıştır. LHH tedavisi, hastalığın heterojen olması nedeniyle değişir; tedavi önerileri organ tutulumuna ve hastalığın yaygınlığına dayanmaktadır. Prednizon ve vinblastin kombinasyonunun minimal toksisite (4-6) ile etkili tedavi olduğu kanıtlanmıştır ve bu nedenle sistemik tedavinin endike olduğu hastalar için başlangıç tedavisidir. Ancak tedavinin ilk 6 haftasında yanıt vermeyen, özellikle klinik progresyonu belirgin olan riskli organ tutulumu olan hastalar kötü prognoza sahiptir (5, 7, 8). Bu nedenle yüksek riskli hastalarda erken dönemde tedavinin yoğunlaştırması gerekmektedir.

Özellikle kötü prognostik özellikleri olan, yüksek riskli olduğu düşünülen hastalara birinci basamakta vinblastin/steroid bazlı tedaviler yetersiz kalabilir. Erişkin MS LHH'da klinik ve prognostik özelliklerinin daha iyi belirlenebilmesi, erişkin hastalara uygun yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Erişkin, langerhans hücreli histiyositoz, BRAF.

Kaynaklar

1. Lichtenstein L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. AMA Arch Pathol. 1953;56(1):84-102.
2. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. N Engl J Med. 2018;379(9):856-68.
3. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J Exp Med. 2014;211(4):669-83.
4. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. Med Pediatr Oncol. 1994;23(2):72-80.
5. Gadner H, Grois N, Pötschger U, Minkov M, Aricò M, Braier J, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood. 2008;111(5):2556-62.
6. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. Expert Opin Pharmacother. 2005;6(14):2435-41.
7. Minkov M, Grois N, Heitger A, Pötschger U, Westermeier T, Gadner H. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. Med Pediatr Oncol. 2002;39(6):581-5.
8. Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr. 2001;138(5):728-34.

Tablo 1. Hasta ve hastalık özellikleri

Hasta özellikleri	n	%
Hasta sayısı	16	100
Cinsiyet		
Kadın	5	31.3
Erkek	11	68.7
Başlangıç semptomu		
Başağrısı	3	18.75
Kemik ağrısı	9	56.25
Cilt lezyonu	2	12.5
Poliüri-polidipsi	1	6.25
Denge bozukluğu	1	6.25
Hastalık sınıflaması		
MS	8	50
Tek sistem tutulumlu	8	50
Tek odaklı	6	37.5
Çok odaklı	2	12.5
Litik kemik lezyonu	7	43.75
Tek	3	18.75
Multiple	4	25
BRAF ^{V600E} mutasyonu		
Pozitif	1	6.25
Negatif	3	18.75
Bilinmiyor	12	75

Kısaltmalar: MS: multi sistemik.

Tablo 2. Tedavi ve tedaviye yanıt durumu

Değişkenler	**n**	**%**
Birinci sıra tedavi	16	100
Sistemik KT (vinblastin+steroid)	4	25
RT	3	18.75
Sistemik KT+RT	4	25
Cerrahi rezeksiyon	5	31.25
Yanıt durumu	8	50
TY	3	37.5
KY	3	37.5
Yanıtsız	1	12.5
Değerlendirilemeyen	1	12.5
Nüks		
Var	3	18.75
Yok		
Son durum		
Hayatta	11	68.7
Eksitus	5	31.3

Kısaltmalar: KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, TY: tam yanıt, KY: kısmi yanıt.

Tablo 3. Laboratuvar bulguları ile sağkalım arasındaki ilişki

Laboratuvar değişkenleri	Median	Min.-maks.	p
Hemoglobin (g/dL)	13.3	9.37-17.9	0.387
Lökosit (× 10^9 /L)	8.8	5.2-17	0.261
Nötrofil (× 10^9 /L)	5.4	2.9-13.3	0.196
Lenfosit (× 10^9 /L)	2.4	1.0-4.9	0.325
Monosit (× 10^9 /L)	0.6	250-1080	0.138
Trombosit (× 10^9 /L)	295	160-580	0.99
CRP (mg/dL)	1.3	0.7-13.7	0.434
LDH (U/L)	166	129-351	0.301
B2M (mg/dL)	1732	960-3218	0.364
Albümin (g/L)	4.5	2.5-4.8	0.195
AST (U/L)	20	11-48	0.357
ALT (U/L)	32	11-67	**0.003***
ALP (U/L)	77	70-899	0.336
Kalsiyum (mg/dL)	9.1	8.7-10	0.093
Ferritin (µg/L)	145	9-309	0.425

Kısaltmalar: CRP: C-reaktif protein, LDH: laktatdehidrogenaz, B2M: Beta 2 mikroglobülin, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalen fosfataz
*p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

Tablo 4. OS ve EFS verileri

Değişkenler	Median (ay)/%	Min-maks (ay)	p
Genel OS	Ulaşılamadı	5-112	
3 yıllık OS	%79.8		
5 yıllık OS	%57		
<30 yaş OS	Ulaşılamadı	7-112	0.2
>30 yaş OS	48	5-97	
MS hastalıkta OS	48	7-91	**0.02***
Tek organ tutulumlu hastalıkta OS	Ulaşılamadı	5-97	
SSS tutulumu olanlarda OS	48	5-97	0.18
SSS tutulumu olmayanlar OS	Ulaşılamadı	7-112689512	
EFS	Ulaşılamadı	5-112	
2 yıllık EFS	%67		
3 yıllık EFS	%59		

Kısaltmalar: OS: genel sağkalım, EFS: olaysız sağkalım, MS: multi sistemik.
*p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilir.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-34 Referans Numarası: 242

AKUT MYELOİD LÖSEMİ'NİN NADİR GÖRÜLEN KOMPLİKASYONU LÖSEMİ KUTİS VE HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU

Merziye Altay[1], Sümeyye Hanoğlu[1], Derya Göktürk[1], Emine Gültürk[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Servisi

Lösemi kutis (LK), lösemik hücrelerin neden olduğu deri veya deri altı dokularda gelişen neoplastik infiltrasyondur. Nadir görülmekle birlikte ekstramedüller alanları da tuttuğundan kötü prognozludur. Çoğunlukla kemik iliği infiltrasyonu ile deri bulguları vardır ancak sistemik bulgular da eşlik edebileceğinden erken teşhis önem arz etmektedir. LK, Akut Myeloid Lösemi (AML)'de löseminin diğer tiplerine göre daha fazla görülür. AML'de görülme sıklığı %2-3,7 arasında değişir. LK'in eşlik ettiği AML hastaları için 2 yıllık sağ kalım oranı sadece %6'dır. LK'nin klinik görünümü makül, papül, bül, plak, kabarcık, vezikül vs. gibi çeşitlidir. Genellikle önce ekstremitelerde sonra gövde ve yüzde gelişir. Lösemi hastalarında kutanöz lezyonlar sıklıkla görüldüğünden LK'in paraneoplastik kutanöz lezyonlar da dahil olmak üzere pyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, enfeksiyonlar, ilaç erüpsiyonları, antineoplastik ajanların neden olduğu lezyonlar gibi birçok nedeni olabilir. Sweet sendromu hematolojik malignitelere eşlik edebilir. Deride ani başlayan ağrılı eritemli plaklar ve histopatolojik değerlendirmede nötrofilden yoğun dermal infiltrasyonların olması majör kriterler, ateş>38 °C, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı artışı, glukokortikoid tedavisine iyi yanıt ise minör kriterlerdir. Olgu; 67 yaşında, 57 kg, erkek hasta, Ağustos 2021'de jak pozitif myelofibrozdan transforme olmuş AML ön tanısı ile hematoloji servisine yatışı yapıldı. ARA-C (3/7- Sitarabin, İdarubisin) indüksüyon tedavisi başlandı. İlerleyen dönemde kemik iliği engrafmanı olmayan hastanın hastalığının refrakter olduğu düşünülerek 7 gün boyunca Vidaza subkutan uygulandı. Aralık 2021'de gövde ve alt ekstremitelerde en büyüğü 1*1 cm olan pembe-mor renkli nodüler lezyonlar gelişmesi nedeniyle sol bacağın ön yüzünden punch biyopsi yapıldı. Histopatolojisinde atipik hücrelerde CD45 ile yaygın, CD34 ile fokal, CD68 ve Myeloperoksidoz ile kısmi pozitif boyanma izlendi. Hastaya LK tanısı konuldu. Biyopsiden üç gün sonra punch biyopsi yapılan bölgede nekroze ekimotik cilt lezyonu oluştu ve lezyondan kültür alındı. Kültürde üreme olmadığı sonucuna ulaşıldı. Dermiste lösemik infiltrasyonla birlikte nötrofil, lökosit ve nükleer kırıntıların çevrelediği tablo mevcut olması nedeni ile sweet sendromu tanısı konuldu. Sweet sendromu tanısının konulmasıyla hastaya 2mg\kg\gün metilprednisolon ve antibiyotik olarak Piperasilin + Tazobaktam, mukormikoz tanısının da dışlanamaması sebebiyle Amfoterisin-B başlanmıştır. LK tanısının konulduğu andaki laboratuvar değerleri şöyleydi: hemoglobin (hgb):6,5 gr/dL, trombosit (plt):4,000/ml, lökosit (wbc): 2660/ml ve C-reaktif protein (CRP):391, prokalsitonin (PCT):14.45. Hastaya hgb ve plt değerlerinin düşük olduğu dönemlerde eritrosit ve trombosit replasmanları yapıldı. Hastanın kliniğimizde takip edildiği dönemde farklı zamanlarda alınan kan kültürlerinde bakteri üremesi olmadı. Dermatoloji bölümünün önerisiyle hastaya önce 15 dk gazlı bez ile ıslak pansuman daha sonra günde iki kez Balaban pomad (mupirosin kalsiyum), Fito krem (triticum vulgare), Silvamed krem (gümüş sülfadiazin) uygulandı. Hastanın sonraki günlerde ateşi her 6 saatte bir 38ºC üzerine yükseldi. Aynı zaman diliminde oksijen saturasyonu da düşmeye başladı. Toraks tomografisinde pnömoni saptandı. Hastanın tedavisine antibakteriyel, antifungal, antiviral ajanlar ile devam edildi. Desatüre olmaya devam eden hastanın kan gazı sonucu ile yoğun bakıma transferi sağlandı. Entübasyona rağmen desatüre olmaya devam eden hasta pnömosepsis nedeniyle exitus oldu.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi, lösemi kutis, sweet sendromu, hemşirelik bakımı

Kaynaklar

Aydın, F., Saraç N., (2019). Sweet Sendromu ve Farklı Klinik Yüzleri, Dermatoz, 10(4), 111-114.

Haidari, W., Strowd, L.C., (2019). Clinical Characterization of Leukemia Cutis Presentation, Hospital Consult, www.mdedge.com\dermatology, 104, 326-330.

Kara, A., Belli, A.A., Karakuş, V., Dere, Y., Kurtoğlu, E., (2017). A Case of Leukemia Cutis with Acute Myeloid Leukemia on Azacitidine Therapy, Turk J Hematol, 34, 184-199.

Li, L., Yanan, W., Christine, G.L., Nina, H., Hongzhong, J., Yuehua L., (2018). Clinical and Pathological Features of Myeloid Leukemia Cutis, An Bras Dermatol., 93(2), 216-21.

Mo, W., Wang, X., Wang, Y., Li, Y., Zhang, R., (2018). Clonal Neutrophil Infiltrates in Concurrent Sweet's Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Literature Review, Cancer Genetics, 11–16.

Moyer, A.B., Rembold, J., Lee, N.E., Johnson, G., Gardner, J.M., (2018). Leukemia Cutis as the Presenting Symptom of Acute Myeloid Leukemia: Report of Three Cases, Dermatology Online Journal, 24(5), 8.

Temel, M., & Kutlu, F. (2019). Depresyon Tanılı Bir Hastada Fonksiyonel Sağlık Örüntüleri. Florence Nightingale Journal of Nursing, 27(1), 91-103.

Wang, C. X., Pusic, I., & Anadkat, M. J. (2019). Association of Leukemia Cutis with Survival in Acute Myeloid Leukemia. JAMA Dermatology, 155(7), 826-832.

Hastanın lösemi kutis lezyonları ve sol bacağındaki lezyona punch biyopsi yapıldığı gün



Biyopsiden 3 gün sonra sol bacağın görüntüsü



Hastada gelişen Sweet Sendromu



Tablo 1. Hastanın Klinik Özellikleri

Yaş/ Cinsiyet	*Tanı*	*Özgeçmiş*	*Etkilenen bölge*	*Belirti ve Bulgular*	*LK özellikleri*	*İmmuno-histokimyasal özellikler*
67/E	Primer Myelofibroz-dan Transforme AML	Primer Myelofibroz	Kollar ve Bacaklar Gövde Sol bacakta biyopsi bölgesinde nekroze ekimotik doku	Ateş CRP ve PCT artışı Anemi Trombo-sitopeni Lökositoz	Eritemli ve morumsu papüller	CD45 + CD34 + CD68 + Myeloperoksidoz kısmi + CD3 – CD20 – CD117 –

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-35 Referans Numarası: 447

AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN BEYİN TUTULUMU-MİYELOİD SARKOM, OLGU SUNUMU.

Svetlana Fetiyeva[1], Valeh Hüseynov[1], Neslihan Şanlı Mandacı[1], Gülşah Akyol[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi*

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), kan veya kemik iliğinde myeloblast birikimine neden olan, agresif klonal myeloid bir neoplazidir. AML morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. AML hastaları lösemik hücrelerin tuttuğu organ ve dokulara göre çeşitli klinik bulgu ve semptomlarla başvurabilirler. Yaş, cinsiyet, ırk, hastanın yapısal özellikleri ve sitogenetik anormallikler AML'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. (1). Myeloid sarkom (MS), kemik iliği dışında herhangi bir lokalizasyonda görülebilen, matür veya immatür myeloid blastların oluşturduğu bir tümördür. De novo görülebildiği gibi akut myeloid lösemi (AML), myeloproliferatif neoplazi (MPN), myelodisplastik sendrom (MDS) veya MDS-MPN ile ilişkili olabilir(4). Bu yazıda AML tanılı hastada allojenik kemik iliği transplantasyonu(akit) sonrası oluşan myeloid sarkomun tedavi ve izlemini sunacağız.

Olgu Sunumu: Bilinen kronik hastalığı olmayan 2019 yılında halsizlik ve sonrasında hematokezya şikayetleriyle yapılan tahlillerde periferik yaymasında blast saptanan, AML ön tanısı ile tarafımıza yönlendirilen hastanın kemik iliği biyopsi sonucu AML M4'le uyumlu olarak gözlendi. 1 kür 7+3(idarubisin ve ARA-C) ve 3 kür HIDAC(yüksek doz ARA-C) alan hastaya remisyona girmemesi üzerine 1 kür FLAG(flu+ARA-C+G-CSF) + 2 kür HIDAC verildi. Yapılan sitogenetik testlerde t(15,17) neg, t(8,21) neg, NMP1 neg, INV(16) pozitif saptandı. 26.03.2021'de Busulfan/ Siklofosfomid/ATG hazırlık rejimiyle akraba dışı 10/10 uyumlu, CD34 sayısı 7,34x10^6 donörden allojenik kök hücre nakli yapılan hastanın 1 yıl içinde bakılan kimerizm sonuçları %98 üzerinde geldi. 2 ay öncesinde denge kaybı şikayetiyle çekilen beyin MRI'da tutulum? görülmesi üzerine nüks olduğu düşünülen hastaya yapılan biyopsi sonucu Miyeloid Sarkom olarak yorumlandı. Bakılan beyin omurilik sıvısında sitoloji sonucu Class 5 olarak gözlenen ve kemik iliği tutulumu olmayan hastaya FLAG protokolü ile kemoterapi ve haftada 2 kez intratekal 3'lü (MTX, ARA-C, DEXA) tedavi başlandı. BOS sonucu Class2 olarak gerileyen hastaya kraniyospinal radyoterapi planlandı.

Tartışma: Myeloid sarkom(MS), ekstramedüller yerleşimli, immatür myeloid hücrelerin oluşturduğu nadir bir tümördür. Değişken morfolojik ve immunfenotipik özellikler göstermesi nedeniyle patolojik tanı zorluklarına neden olur. MS olgularının kesin ayırıcı tanısının yapılabilmesi ve doğru tedaviyi alabilmesi için geniş immunhistokimyasal panel ile çalışılması ve bu tanının akılda bulundurulması önemlidir. En sık 45-55 yaş arası erişkinlerde görülür. Myeloid sarkomun çok nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle, prognostik faktörleri analiz eden büyük çalışmalar bulunmamaktadır(2). Akut miyeloid lösemili hastalarda, myeloid sarkom varlığı olumsuz bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Bir çalışmada myeloid sarkom ile başvuran akut myeloid lösemi hastalarında tam remisyon oranı %50 iken, myeloid sarkom olmayan hastalarda %92 olarak tespit edilmiştir. Primer izole kloroma durumunda prognoz daha iyidir. İntrakraniyal miyeloid sarkomu (İMS), AML'nin nadir bir sunumudur(3). IMS tedavisi için kesin bir kılavuz olmamasına rağmen, miyeloid sarkomlar radyasyona son derece duyarlı olduğundan, birçok hasta grubunda radyoterapi ve kemoterapinin kombine tedavisi öne çekilmektedir(4).

Değişik kombine terapilere rağmen MS prognozu olumsuzdur. Pilleri ve arkadaşlarının yaptıkları bir malışmada 67 MS oluşan hastanın 60'nın hastalıktan exs olduğu bildirmiştir. İlginç bir şekilde, hayatta kalan 7 kişinin tümü birinci basamak tedaviyi takiben MS'de tam remisyona ulaşırken, exs olan 60 hastanın sadece 8'i tam remisyona ulaştı(5). Son olarak lösemili hastalarda, tam remisyonda olanlarda bile, en küçük semptomlar gözden kaçırılmamalı ve miyeloid sarkom olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, myeloid sarkoma, intrakraniyel

Kaynaklar

1. Janpreet S Bhandohal et al. Isolated myeloid sarcoma of lumbar spine without bone marrow involvement: a rare case report and treatment dilemma, AME Case Rep, 2021 Jul 25;5:27.
2. Ananya Datta Mitra et al. Educational Case: Myeloid Sarcoma: A Subtype of Acute Myeloid Leukemia, 2020. DOI: 10.1177/2374289520956361;
3. Guatavo M Cervantes et al. Intracranial CNS Manifestations of Myeloid Sarcoma in Patients with Acute Myeloid Leukemia: Review of the Literature and Three Case Reports from the Author's Institution. J. Clin. Med. 2015, 4, 1102-1112;
4. Dennis Lee et al. Intracranial myeloid sarcoma presentation in distant acute myeloid leukemia remission. J. Clin. Neurosci, 2021 Jul,89:158-160;
5. L Max Almond et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017 May;17(5):263-267;
6. Bee See Goh et al. Myeloid Sarcoma of Temporal Bone:A Rare Manifestation of Relapse AcuteMyeloidLeukemia. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019 Nov;71(Suppl 2):1023-1026.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-36 Referans Numarası: 627

PROSTAT TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN KÜÇÜK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Selin Kır[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Mustafa Dinçkal[2], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Ege Üniveritesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma (KLL/SLL), B lenfosit birikimi ile karakterize olgun B hücreli neoplazmlardır. KLL terimi, hastalık esas olarak kanda ortaya çıktığında kullanılırken, SLL terimi, tutulum esas olarak nodal olduğunda kullanılır. KLL, genellikle lenfositoz ve lenfadenopatiler ile seyretmekle birlikte medyan 72 yaş civarında sık olarak görülmektedir. Hepatomegali ve/veya splenomegali sık olarak eşlik ederken diğer organ tutulumları nadir olarak bildirilmiştir. Genç yaşta prostat biyopsisinden SLL tanısı alan olgumuzun klinik ve laboratuvar özellikleri detaylı olarak incelenerek sunulmuştur.

Olgu: Elli altı yaşında erkek hasta, yan ağrısı ve ateş şikayeti ile acil servise başvurmuş. Daha önce nefrolitiyazis ve double j stent öyküsü olan ve idrar tetkikinde piyürisi saptanan hasta, üroloji tarafından komplike idrar yolu enfeksiyonu nedeni ile yatırılmış ve meropenem başlanmış. Tanı anındaki laboratuvar değerleri; lökosit: 10.300 /µL lenfosit: 4040 / µL hemoglobin:16.5 g/dl hematokrit: %49.7 trombosit:203.000 /µL laktat dehidrogenaz:159 U/L (135-225) olarak saptanmıştır. Üroloji tarafından yapılan görüntülemede prostat büyüklüğü görüldüğü için TUR-P yapılmış ve patoloji sonucu Kronik Lenfositer Lösemi / Küçük Lenfositik Lenfoma olarak raporlanması üzerine tarafımıza başvurdu. Periferik yaymasında lökositlerin %40'ını lenfoid hücre oluşturmakta ve matür karakterde izlendi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde sellüleritesi yaşa göre olağan ve %80 oranında olgun lenfoid hücre infiltrasyonu saptandı. Flow sitometride periferik kanda %41'lik lenfosit alanında CD19, CD5, CD23 ve CD200 pozitifliği görüldü. Tüm vücut bilgisayarlı tomografide; sağ ve sol aksiller bölgede 3 cm çapına ulaşan ve bilateral iliak zincirlerde 2 cm boyutlarında patolojik görünümde lenfadenopatiler izlendi. Ayrıca karaciğer 16 cm, dalak 13,5 cm olarak ölçüldü. Sitopenisi olmayan ancak izole prostat tutulumu olup, üriner semptomları da olması sebebi ile hastaya rituksimab 375mg/m2 dozunda haftada bir 4 doz olacak şekilde verildi. Tedavi sonrası yapılan prostat magnetik rezonans görüntülemesinde prostat bezi boyutu 5.8 x 4.8 x 6.2 cm'den 4.2x4.8x4.5 cm'e küçüldüğü izlendi. Ayrıca iliak ve aksiller lenf bezlerinde boyutsal regresyon görüldü.

Tartışma: SLL lenfositoz olmaksızın lenf nodları ya da çeşitli organlarda lenfoid hücre birikimi ile karakterizedir. Vakamızda postrenal tıkanmaya bağlı tekrarlayan üriner enfeksiyon sebebi olarak prostat hipertrofisi araştırılmıştır. Prostat hipetrofisinde en sık beklenen neden prostat bezi maligniteleri iken vakamızda SLL saptanmıştır. Atipik tutulum yeri ve hatta atipik başvuru semptomlarına yol açması sebebi ile KLL/SLL hastalarında prostat tutulumuna dikkat çekilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, küçük lenfositik lenfoma

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-37 Referans Numarası: 450

NADİR BİR LENFOMA: PRİMER KUTANÖZ GAMMA/DELTA T HÜCRELİ LENFOMA

Emir Sucuoğlu[1], Selin Durak[1], Mine Hekimgil[3], İrfan Yavaşoğlu[2], Ali Zahit Bolaman[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ege Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Primer kutanöz gamma/delta t hücreli lenfoma(pkgdthl) oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Kutanöz lefomaların %1 inden daha azını oluşturur1. Kutanöz lenfomalarda hastalığın seyri kısa ve agresiftir. Hastalığın erken evresinde ülsere cilt lezyonları görülür. Nadir olması nedeniyle ülsere cilt lezyonları ile gelen bir hastayı sunuyoruz

Olgu: Yetmiş sekiz yaşında erkek hasta, anemi etiyoloji araştırılması için hematoloji polikliniğine geldi. Hasta 5 ay önce miyokard infarktüsü geçirmiş ve stent takılmıştı. Hasta asetilsalisilik asit, tikagrelor, metoprolol, perindopril ve atorvastatin kullanıyordu. Hastanın hemoglobin 11.6, Hematokrit 36.4, Mcv 89.2, Lökosit 7210, nötrofil 4750, trombosit 235.000 İdi. Hasta kronik hastalık anemisi olarak yorumlandı. Yedi ay önce hastanın sol el sırtında kaşıntılı lezyon çıkmış ve bu giderek büyümüş. 3 Ay önce çenesinde ve 15 gün önce de sol avuç içinde lezyonlar çıkmış.Hastanın fizik muayenesinde eritemli hemorajik kurutlu deskuame lezyonların boyutları dudak üstündeki 2,5x2; çenedeki 3,5x3; sağ eldeki 6x3,5; sol eldeki 5,5x3 cm olarak ölçüldü. Hastanın çenesinden ve el sırtındaki lezyondan biyopsi alındı. Patoloji raporu "lezyonun birden fazla olması sebebiyle öncelikli olarak kutanöz gama delta t hücreli lenfoma düşünülmüştür" olarak raporlandı. Hastaya pet/bt çekildi. Pet/bt raporu "alt dudak sol laterali çene orta hat solunda ve sol el dorsumunda hipermetabolik cilt kalınlaşmaları, sol aksiller hipermetabolik lenf nodu olarak raporlandı. Hastaya methotrexat 15mg/hafta dozunda başlandı. Hastanın lezyonlarında progresyon olması üzerine methotrexat kesildi ve bexaroten 75 mg 3x1 başlandı. Hastanın lezyonları devam etmesi üzerine hastada romidepsin 20mg /hafta tedavisine geçildi ve hastanın tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Yaygın ülsere cilt lezyonu olan hastalarda kutanöz lenfomalar gibi nadir hastalıkların da olabileceği hatırlanmalıdır

Anahtar kelimeler: lenfoma, ülser, deskuame

Kaynaklar

1 von Dücker L, Fleischer M, Stutz N, Thieme M, Witte M, Zillikens D, Sadik CD, Terheyden P. Primary Cutaneous Gamma-Delta T-Cell Lymphoma With Long-Term Indolent Clinical Course Initially Mimicking Lupus Erythematosus Profundus. Front Oncol. 2020 Feb 19;10:133. doi: 10.3389/fonc.2020.00133. PMID: 32140447; PMCID: PMC7042375.

Sağ elde soluk eritemli üzeri yer yer impetijinize ve hemorajik kurutlu deskuame plak



Sağ elde soluk eritemli üzeri yer yer impetijinize ve hemorajik kurutlu deskuame plak



Sol göğüs süperioründe etrafı hipopigmente annuler eritemli plak



Sol ayak medialinde soluk eritemli üzeri yer yer impetijinize ve hemorajik kurutlu deskuame plak



■ Erişkin Akut Lösemiler

P-38 Referans Numarası: 628

FLT3 POZİTİF AKUT MYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNDE NADİR BİR KOMPLİKASYON: MİDOSTAURİNE BAĞLI SWEET SENDROMU

Mehmet Günhan Tekin[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir, grubun %80'ine denk gelmektedir (1). Fms-like thyrosine kinase 3 (FLT3) mutasyonu AML'de en sık görülen genomik değişikliktir, yeni tanılı erişkin hastaların 1/3'ünü oluşturur (2). FLT3 mutasyonları internal tandem duplicates (ITD) ve tirozin kinaz bölgesinde nokta mutasyonları (TKD) olmak üzere alt gruplara ayrılır. Hem FLT-3 ITD hem de FLT3-TKD mutasyonları liganddan bağımsız olarak FLT3 sinyalizasyonuna ve sellüler proliferasyona neden olurlar (3). Bu mutasyonlar kötü prognoz göstergesidir. FLT3 inhibitörlerinden olan midostaurin, sorafenib gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.

Olgu: 46 yaşında kadın hasta ateş-titreme-halsizlik ile acil servise başvurmuş. Enfeksiyon odağı bulunamamış. Başvuruda wbc:2790/mm^3, nötrofil:1030/mm^3, Hb:9 g/dL, platelet:149bin/mm^3 olması üzerine tarafımıza danışıldı. Demir-demir bağlama-Ferritin-Vitamin B12 ve Folik asit değerleri normaldi. Periferik yaymasında atipik hücre/displazi yoktu. PNH açısından bakılan FLAER testi negatif olarak sonuçlandı. Batın ultrasonunda organomegali yoktu. Boyun-Toraks-Abdomen tomografilerinde lenfadenopati-malignite bulgusu saptanmamıştı. Etiyoloji açısından yapılan kemik iliği biyopsisi tanısal değildi, displazi bulgusu yoktu. 2 ay sonra Ateş-terleme ve bisitopenisinin devam etmesi üzerine tüberküloz dahil enfeksiyöz hadiselerin ve akut lösemilerin ayırıcı tanısı için kemik iliği aspirasyon-biyopsisi ve flow sitometrik inceleme planlandı. Kemik iliği aspirasyonunda %36 oranında dar sitoplazmalı, geniş homojen nükleuslu blastik morfolojide hücreler izlendi. Kemik iliği biyopsisi ve Flow sitometrik incelemesi akut myeloid lösemi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya 7+3 kemoterapi protokolü başlandı. 5. gününde febril nötropeni gelişmesi üzerine piperasilin-tazobaktam başlandı. Takibinde klinik yanıt sağlanması nedeniyle piperasilin-tazobaktam tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. FLT3-TKD %45 pozitif olarak sonuçlanması üzerine tedaviye midostaurin eklendi. Midostaurin tedavisinin 17. gününde hastanın bilateral alt ekstremitesinde eritematöz, makülopapüler döküntü ve bilateral pretibial ödem gelişti (şekil 1). Cilt biyopsisi alındı ve 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. P-ANCA ve c-ANCA negatif idi. Metil prednizolon tedavisinin 15. gününde hastanın döküntüsünde ve bilateral pretibial ödemde belirgin azalma gözlendi (şekil 2). Cilt biyopsisinde perivasküler nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu, eritrosit ekstravazasyonu izlendi. Hastanın mevcut tablosu midostaurine bağlı Sweet sendromu olarak değerlendirildi. Hastanın indüksiyon sonrası kemik iliği aspirasyon biyopsisinde remisyon teyit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Sweet sendromu dermis ve epidermisin yoğun nötrofilik infiltrasyonu sonucu görülen inflamatuar dermatolojik bozukluktur. Klasik (idiopatik), malignite ilişkili ve ilaç ilişkili olmak üzere üç alt tipi vardır. Cilt prezentasyonu sıklıkla ağrılı, eritematöz-morumsu papül veya nodül şeklindedir (4). Bildiğimiz kadarıyla midostaurine bağlı Sweet sendromu gelişen dört vaka raporu vardır (5-8). Vakamızın ateşinin ve eritematöz makülopapüler döküntüsünün olması, cilt biyopsisinde nötrofilik infiltrasyon izlenmesi, döküntülerinin midostaurinden sonra başlaması, açıklayabilecek aktif lösemi, sekonder malignite, aktif enfeksiyon bulgularının olmaması ve hastanın sistemik steroide dramatik yanıt vermesi midostaurine bağlı Sweet sendromunu desteklemektedir. Yasin H. ve arkadaşlarının bildirdiği vaka raporunun aksine (8) döküntülerin midostaurin tedavisinin 17. gününde gelişmesi nedeniyle vakamız ayrışmaktadır. Midostaurinin Sweet sendromuna yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, FLT3 pozitif, Midostaurin, Sweet sendromu

Kaynaklar

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. Cancer Causes Control 2008; 19: 379–390.

2. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med (2016) 374(23):2209–21.

3. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood (2002) 100(5):1532–42.

4. C. Hofmann, O. Braun-Falco, and D. Petzoldt, "Akute febrile neutrophile dermatose (sweet-syndrom)," DMW—Deutsche Medizinische Wochenschrift, vol. 101, no. 30, pp. 1113–1118, 1976.
5. A. Kaur, M. S. Jacobs, and S. Raza, "Characteristics of sweet's syndrome associated with novel acute myeloid leukemia targeted drugs-midostaurin and enasidenib," Advances in Cell and Gene -erapy, vol. 2, no. 4, 2019.
6. S. Alkassis, A. Rizwan, L. Daoud, and J. Chi, "Midostaurin induced sweet syndrome in a patient with FLT3-ITD-positive AML," BMJ Case Reports, vol. 14, no. 8, Article ID e243615, 2021.
7. S. Chiewchanvit, S. Jamjanya, T. Rattanathammethee, et al. "Bullous sweet syndrome in a patient with acute myeloid leukemia treated with midostaurin. rapid response to acitretin and colchicine: a case report," Dermatologic -erapy, vol. 34, Article ID e15171, 2021.
8. Yasin H, Laytem T, Sutamtewagul G, Ayyappan S. A Rare Case of Midostaurin-Associated Sweet's Syndrome. Case Rep Hematol. 2022;2022:1099005. Published 2022 Apr 22.



Şekil 1. Midostaurin tedavisinin 17. gününde bilateral alt ekstremitede gelişen eritematöz, makülopapüler döküntü ve bilateral pretibial ödem.



Şekil 2. Metil prednizolon tedavisinin 15. gününde döküntüde ve bilateral pretibial ödemde belirgin azalma.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-39 Referans Numarası: 629

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARI'NIN, DÖRT YILLIK, TEK MERKEZ, GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRMESİ

Ahmet Faruk Baber[1], Nil Güler[2], Taner Durak[3], Nilay Şen Türk[4]

[1]Pamukkale Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Pamukkale Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), %85 B-hücre kökenli, %10-15 T-hücre kökenlidir. Vakaların %80'i çocuklarda ve %20'si yetişkinlerde görülür. Çocuklarda 5 yıllık genel sağ kalım %90'a ulaşmış olsa da, 50 yaşından büyük hastaların sadece %25'i tanıdan 5 yıl sonra hayatta kalabilmektedir.

Çalışmamızda ALL hastalarımızı geriye dönük olarak değerlendirerek, merkezimizdeki hasta özelliklerini, uygulanan tedavileri ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Araç ve yöntemler: Çalışmaya Ocak 2017-Ocak 2021 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü'nde takip ve tedavileri yapılan 32 ALL hastası dahil edilmiştir. Etik kurul onayı ile yaş, cinsiyet, ALL tipi, geliş tam kan değerleri, indüksiyon kemoterapisi sonrası 28. gün kemik iliği cevabı, kemoterapi rejimlerin çeşitliliği, kemoterapiye cevap/direnç durumları, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım, genetik özellikleri, Philadelphia kromozomu (Ph) pozitiflik durumu, Tirozin Kinaz Kullanımı, allojenik kök hücre tedavisine erişim durumları incelenmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan 32 hastanın özellikleri: Yaş medyan 46 yaş(18-74), 40 yaş altında 12 hasta (%37,5); 40 yaş ve üzeri 20 hasta (%62,5); 12'si kadın (%37,5), 20'si erkek (%67,5); 24'ü (%77,4) B-ALL, 7'si(%22,6) T-ALL idi. Bir hastada alt tipi belirlenemedi. Dokuz hasta Ph + (%28,1), 23 hasta (%71,9) Ph negatiftir.

Hastaların 18'i(%56,3) tek sıra tedavi almış olup, 8'i(%25) iki sıra tedavi,3'ü (%9,4) üç sıra tedavi, 3'ü(%9,4) dört sıra tedavi almıştır. Hastaların 22'si (%68,8) allogenik nakile gitmezken,10 hasta (%31,3) allogenik nakile gitmiştir.

HCVAD rejimi 23 hastada (%71,9), Augmented BFM rejimi 5 hastada (%15,6), Linker rejimi, doz ayarlanmış EPOCH, CALBG protokolleri her biri birer hastada (%3,1) uygulanmış, bir hasta ise sadece vincristin prednizolon almıştır.

Hastalardan 22'si (%73,3) ilk 28 günde remisyona girerken 8'i remisyona girmemiştir. İki hasta ilk 28 günü tamamlayamadan ölmüştür. Hastaların 22'si (%68,8) ölmüş, 10'u (%31,3) hayattadır.

Nüks olan hastaların tanı anı trombosit değerleri, nüks olmayan hastalardan düşük bulundu (p=0,01). Tanı anı nötrofil değeri T-ALL'de yüksek bulunurken (p=0,016), tüm hastalara bakıldığında tanı anı hematokrit değeri trombosit sayısı ile ilişkili bulundu (p=0,033).

HCVAD rejimi daha çok 40 yaş üstü hastalarda, Augmented BFM rejimi daha çok 40 yaş altı hastalarda kullanıldı (p=0,003), (p=0,004), sırasıyla.

Allojenik nakile gitme oranı ve Tirozin Kinaz İnhibitörü kullanma oranı, B-ALL hastalarında, T-ALL'ye göre yüksekti(14/24'e 0/7) (p=0,038), (p=0,038), sırasıyla. Allojenik nakle giden ve gitmeyen hastaların yaşlarındaki fark anlamlıydı, median 34.5 ve 56.5 (p=0,002). Ph pozitif ve negatif hastaların median yaşlarındaki fark belirgindi, median 60 yaş ve 40 yaş (p=0,002).

İndüksiyonun 28. Günündeki remisyon durumu hiçbir değişken ile ilişkili bulunmamıştır. Toplam sağ kalım medyan 9 ay, hastalıksız sağ kalım süresi 20,8 aydır.

Sonuç: Çalışmamızda hiçbir parametrenin, toplam sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkisini göremedik. Bu durum 40 yaş altı ve üstü hastalara farklı kemoterapi rejimleri uygulamamıza bağlı olumlu bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Seçilen kemoterapi rejimleri ve hastanın allojenik nakile ulaştırılabilmesi olası kötü prognoz özelliklerini gidermede yardımcı olabilir. Özellikle 40 yaş altı hastalara pediatrik rejimlerden esinlenen kemoterapilerin uygulanması, tedavide başarı oranını arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, ALL

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-40 Referans Numarası: 452

YENİ NESİL SEKANSLAMA İLE 3 FARKLI GEN VARYANTI TESPİT EDİLEN İMMUNYETMEZLİK İLİŞKİLİ PURE RED CELL APLAZİ OLGUSU

Fatma Esen Karakuş[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Yavuz Köker[2], Huriye Çelikzencir[2], Sinan Kütük[2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Flowsitometri Ünitesi

Giriş: Pur red cell aplazi (PRCA),normokrom normositer anemi, retikülositopeni ile seyreden, kemik iliğinde miyeloid ve megakaryositer seri hücreleri mevcutken eritroid seri ve öncüllerinin yokluğuyla karakterize, nadir görülen bir hastalıktır.(1) Konjenital yada kazanılmış olabilir. Etiyolojide Parvovirüs B19enfeksiyonu,lenfoproliferatif hastalıklar,MDS,Timoma,Otoimmunite,Kollajen doku hastalıkları,İlaçlar sayılabilir.(1) Konjenital PRCAda ilk tedavi seçeneği metil prednizolon olsa da edinsel PRCA'da(immun aracılı) siklosporin, ilk tedavi seçeneğidir.(2)ATG,rituksimab,intravenöz immünoglobulinler, plazma değişimi ve allojenik kök hücre nakli,diğer tedavi yöntemleridir.(2)

Amaç: Bu yazıda PRCA tanılı,aldığı tedavilere yanıtsız hastanın,planlanan allogeneik kök hücre nakli hazırlık sürecinde ailesel CVID? öntanısı ile bakılan yeni nesil sekanslama ile elde edilen sonuçları paylaşıldı. Eksom analiz sonucunda-CVID ilişkisiz-ancak farklı hastalıklara sebep olabilen 3 farklı gen varyantı tespit edildi.Tespit edilen varyantlarla ilişkili hastalıkların klinik bulguları hastanın ek klinik bulguları ile yorumlandı.

Olgu: 31 yaşında erkek hasta 02/2016 tarihinde (25 yaş) üsye+halsizlik nedeniyle yapılan tetkiklerde hg:4,4 gelmesi üzerine anemi ety.için hematoloji ile konsülte edilmiş.ileri tetkiklerde yapılan kemik iliği bx:selülarite %45,blastik hücre oranı<%5,myeloid/eritroid hücre oranı:5/1 eritroid seri ve öncüllerinde azalma gösteren kemik iliği ile Pur red cel aplazi (PRCA) tanısı konmuş.Metil prednizolon 1mg/kg tedavisi başlanarak kısmi yanıt alınmış ancak 4ay sonra tedavi yanıtı kaybolmuş.PRCA etyolojisine yönelik tetkiklerden, IGG:332-IGA:26-IGE:18,5-IGM:17,9-KAPPA:63,5-LAMBDA:45,8 düşük bulunmuş.10/2016'da 4 kür Rituksimab tedavisi verilmiş ancak tedavi yanıtı alınamamış.Merkezimize gelen hastaya csa 5mg/kg(6ay) başlandı,tedavi yanıtsızdı ve AKİT(tam uyumlu kardeş)planlandı.Nakil hazırlık sürecinde gastroenterit,devamında pilor stenozu gelişti.Kliniğine aşırı kilo kaybı(15 kg) ve kas distrofisi eklendi.4/19'da subtotal gastrektomi yapıldı.AKİTöncesi donör ve hastadan bakılan immunyetmezlik panellerinde her ikisinin de Bhücre referans değerlerinin düşük olduğu görüldü.(Şekil1) Ailenin immunyetmezlik tablosu oluşturuldu.(Tablo1) Ailesel CVID? öntanısı ile hasta ve kardeşlerinden NGS ile eksom analizi gönderildi.Sonuca göre CVID ilişklili bir varyant tespit edilemedi.Ancak RYR1 geninde heterozigot(c.14126c>t)varyant saptandı ve neden olabileceği hastalıklar(nöromüsküler hastalık,malign hipertermi yatkınlık,santral kor hastalığı)OD kalıtım göstermekte olup ACMC kriterlerine göre yüksek olasilikla patogenik olarak değerlendirildi.Yine C6geninde(c.2381+2t>c) ve C7geninde(c.1531c>a)heterozigot varyantlar tespit edildi ve ODgeçişli C6eksikliği yada C6/C7kombine eksikliği ile ilişkili olduğu, ACMC kriterlerine göre ise patojenik bir varyant olduğu raporlandı.

Sonuç: PRCA hastasında yeni nesil sekanslama ile 3 gende(RYR1,C6 ve C7)nokta mutasyonu ile oluşan heterozigot varyantlar tespit edildi.RYR1 geni varyantı ile ilişkili olabilecek ODgeçişli noromüsküler bir hastalıkla PRCA'nın birlikte görülebileceğini öngörüldü.Hastanın klinik seyrinde kronik aktif gastrit+kolit+ileit sonrası gelişen mide çıkış obstrüksiyonu,kilo kaybı ve kas distrofisi bulguları PRCA ile açıklanamaz.Belki de;hastadaki RYR1 geninde varyantın neden olduğu nöromüsküler hastalık bu klinikten sorumlu olabilir. PRCA ile RYR1 gen mutasyonu birlikteliği henüz literatürde bulunmamaktadır.Diğer genlerdeki varyantlarla ilgili;hastada PRCA ile açıklanamayan sık enfeksiyon hikayesi mevcutken C6/C7eksikliğine bağlı görülen naiserra enfeksiyonları görülmedi.Hastanın B hücre sayısının neredeyse olmayışı,immunyetmezlik ile ilgili sık enfeksiyonlarını daha net açıklamaktadır.PRCA ile ilgili yeni tanımlamalar için daha çok olgu ile yapılacak klinik araştırmalarda benzer analizlerin bu popülasyonda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Pure red cell aplasia, İmmunyetmezlik, RYRgen

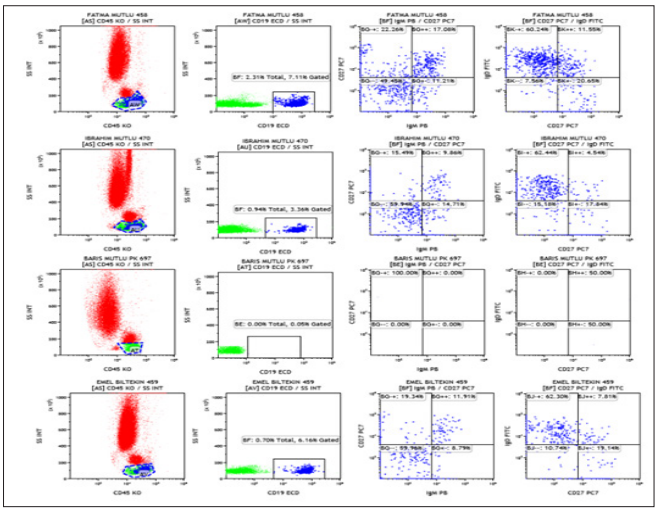
Kaynaklar

1. Edinsel Saf Eritroid Dizi Aplazisi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu THD 2011:30-31
2. Means RT. Pure red cell aplasia. Blood. 2016 Nov 24;128(21):2504-2509. [PubMed] [Reference list]

Tablo1. Lenfoid seride yapılan B,T,NK hücre dağılımı

LENFOİD SERİDEN YAPILAN T,B,NK HÜCRE DAĞILIMI VE MEMORY FAZA GEÇEN HÜCRE GRUBU

HASTA ADI	T HÜCRE (CD3+)	NK HÜCRE (CD56+)	B HÜCRE (CD19+)	CD19+/IGM+/CD27+	CD4/CD8
F. M. (anne)	%76	%27	%7	%17.08	51/46
İ. M.(baba)	%76	%21	%3	%9.8	64/30
B. M.(erkek ç.)	%78	%22	<%1	<%1	54/41
M. M.(erkek ç.)	%63	%31	%3	%8	35/61
E. B.(kız ç.)	%62	%32	%6	%11.9	60/37



Şekil1. aile bireylerinin flowsitometrik B hücre dağılımı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-41 Referans Numarası: 630

TEDAVİ ENDİKASYONU OLAN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mehmet Günhan Tekin[1], Öykü Arslan[1], Yusuf Ulusoy[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Nurcan Özbaş Kaygusuz[1], Yasemin Özgür[1], Emel Bostan[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Amaç: Kronik lenfositik lösemi (KLL) lenfositlerin klonal proliferasyonuyla karakterize hematolojik malignitedir. Çalışmamızda kliniğimizce değerlendirilen KLL tanılı hastaların demografik bilgilerini, tedavi endikasyonlarını ve tedavi yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi erişkin hematoloji kliniğine Eylül 2020 ile Haziran 2022 tarihleri arasında başvurmuş KLL tanılı 160 hastanın verileri hastanemiz bilgi işletim sistemi üzerinden retrospektif incelendi. Tedavi almış veya almakta olan 26 vaka belirlendi. 2'sinin verileri yetersiz olması üzerine çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Hastaların 21'i (%87.5) erkek, 3'ü (%12.5) kadın, ortalama yaş 62,25 yıl, ortanca yaş 62,5 yıldı. Ortalama beyaz küre sayısı (wbc) 98950/mm^3, lenfosit sayısı 85713/mm^3, hemoglobin (Hb) 10,4g/dL, platelet sayısı (plt) 125916/mm^3, ortanca wbc 56340/mm^3, lenfosit sayısı 48805/mm^3, Hb 10,4g/dL, plt 131000/mm^3 idi (Tablo 1). RAİ evrelemesine göre 2 hasta (%8.3) evre 1, 6 hasta (%25) evre 2, 5 hasta (%20.8) evre 3, 11 hasta (%45.9) evre 4 idi (Tablo 2). 6 hastada (%25) B semptomu varken 9 hastada (%37.5) sadece kilo kaybı, 3 hastada (%12.5) sadece terleme, 5 hastada (%20,8) kilo kaybı ile birlikte terleme, 1 (%4.2) hastada kilo kaybı ile birlikte ateş vardı (Tablo 1). Hastaların 4'ünde (%16.6) sekonder malignite eşlik etmekteydi (bazal hücreli karsinom, akciğer karsinomu,cilt skuamöz hücreli karsinomu, prostat adenokarsinomu). 16 hastada splenomegali, 11 hastada hepatomegali mevcuttu. 10 hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. 5'inde diffüz, 4'ünde nodüler, 1'inde hem diffüz hem de nodüler lösemik infiltrasyon saptandı (Tablo 1). 8 hastada TP53 gen mutasyonu bakıldı mutasyon saptanmadı. 1 hastada tanı anında del(17p) izlendi, 2 hastada ilk tedavi öncesi del(17p) negatifken nükste pozitifleşti. 3 hastada del(11q), 1 hastada t(11;14), 5 hastada 12+, 5 hastada del(13q), 1 hastada der(5) [2]/46, XX [3], 1 hastada monozomi 12 saptandı, 2 hastaya ise del(17p) dışında genetik inceleme yapılmadı (Tablo 3). Tedavi endikasyonu olarak 18 hastada (%75)

B semptomu varlığı, 12 hastada (%50) anemi, 11 hastada (%45.8) trombositopeni, 2 hastada (%8.3) bulky lenfadenopati varlığı, 1 hastada (%4.1) progresif splenomegali olduğu belirlendi. 4 hasta 2. sıra tedavi aldı, 1 hastaya 3. sıra tedavi verildi. İlk basamakta 9 hastaya bendamustin-rituksimab (BR), 11 hastaya Fludarabin-siklofosfamid-rituksimab (FCR), 3 hastaya rituksimab-klorambusil (R-Chl), 1 hastaya ibrutinib verildi. 3 Hasta ilk basamak tedavilerini alırken COVİD19 enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. İlk basamakta 6 hastanın tedavisi devam etmekte, 8 hastada tam yanıt (TY), 6 hastada parsiyel yanıt (PY) elde edildi, 1 hasta ise stabil hastalık olarak kabul edildi. 2. sıra tedavide 2 hastaya ibrutinib, 1 hastaya rituksimab-venetoklaks, 1 hastaya bendamustin-rituksimab verildi. 2 hastanın 2. sıra tedavileri devam etmekte iken 1 hastada TY, 1 hastada PY izlendi. 1 hastada 3. sıra tedavi olarak ibrutinib kullanıldı ve halen tedavisine devam edilmektedir (Tablo 2).

Tartışma ve Sonuç: Aktif KLL'nin tipik belirti ve bulguları anemi, trombositopeni, lenfositoz, istem dışı kilo kaybı, ateş, gece terlemesidir (1,2).

Literatüre göre KLL'de erkek/kadın hasta oranı 1.6:1 civarındadır (3). Çalışmamızda erkek/kadın hasta oranı 7 'dir. Bunun sebebi tedavi endikasyonu olan hastaların seçilmesi ve sınırlı sayıda vaka olmasıyla açıklanabilir.

Eversman ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %30.9'unda sekonder malignite gelişmiş (4). Çalışmamızda hastaların %16.6'sında sekonder malignite mevcuttu. Bulgularımız literatüre göre düşüktür sekonder malignite taraması uygun hastalarda düşünülebilir.

Hedefe yönelik ajanlar KLL'de daha çok ön plana çıksa da kemoimmünoterapi özellikle düşük prognostik riskli fit hastalarda hala seçenektir. Çalışmamızda hedefe yönelik ajanların az sayıda hastalarda kullanılması, sağlık uygulama tebliği geri ödeme kurallarına bağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, tek merkez, tedavi

Kaynaklar

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2017;92:946–65.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131:2745–60.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708
4. Anna Eversman, Shufen Cao, Kirsten M Boughan, Molly M Gallogly, Ehsan Malek, Leland Metheny, Timothy E. O'Brien, Folashade Otegbeye, Brenda W. Cooper, Pingfu Fu, Marcos de Lima, Paolo F Caimi; Risk of Secondary Malignancy in CLL Patients Treated with Novel Targeted Agents. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 46–47. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-140042

Tablo 1.

HASTA NO	YAŞ	CİNSİYET	B SEMP	KEMİK İLİĞİ TUT	HB (G/DL)	PLT (MM3)	WBC (MM3)	LENFOSİT (MM3)	LDH (U/L)
1	58	E	KİLO K	BAKILMAMIŞ	7,6	54000	149820	125300	280
2	69	E	YOK	BAKILMAMIŞ	9,6	222000	174000	162800	294
3	68	E	KİLO K	BAKILMAMIŞ	3,7	30000	320000	299000	320
4	71	E	KİLO K	BAKILMAMIŞ	7,4	56000	83230	77290	210
5	62	K	TER	BAKILMAMIŞ	10	225000	44690	33180	227
6	67	E	YOK	BAKILMAMIŞ	11	19000	350000	263390	302
7	63	E	KİLO K	NODÜLER	10	46000	106000	100000	251
8	74	E	TER-KİLO K	BAKILMAMIŞ	13,3	248000	27360	14300	425
9	58	E	YOK	BAKILMAMIŞ	11,7	154000	233000	213430	347
10	55	E	TER	DİFFÜZ	11,8	172000	124160	118020	259
11	48	E	KİLO K	NODÜLER	13,5	165000	43970	38830	288
12	43	E	YOK	BAKILMAMIŞ	12,7	72000	95470	87870	237
13	58	E	KİLO K	DİFFÜZ	6,8	46000	34290	32440	215
14	58	K	KİLO K	BAKILMAMIŞ	10,4	91000	57670	48410	288
15	86	E	TER-KİLO K	BAKILMAMIŞ	12,5	61000	17040	13790	130
16	80	E	KİLO K	BAKILMAMIŞ	9,4	77000	135580	116000	433
17	66	E	KİLO K	NODÜLER	14,3	219000	55000	49200	284
18	52	E	TER-KİLO K	DİFFÜZ	12,9	149000	35570	26460	252
19	57	E	KİLO K-ATEŞ	DİFFÜZ	10,5	123000	55010	45860	435
20	55	E	TER-KİLO K	NODÜLER+DİFFÜZ	4	152000	13310	8810	709
21	37	E	TER	DİFFÜZ	15,1	200000	50680	41170	249
22	65	E	TER-KİLO K	NODÜLER	9,9	83000	22260	19160	170
23	75	K	YOK	BAKILMAMIŞ	9,9	139000	124670	106370	427
24	69	E	YOK	BAKILMAMIŞ	11,7	219000	22030	16050	181

E:Erkek, K:Kadın, KİLO K:Kilo kaybı, TER:Terleme, KEMİK İLİĞİ TUT:Kemik iliği tutulumu.

Tablo 2.

HASTA NO	YAŞ	CİNSİYET	RAİ	1. SIRA	YANIT	SON DURUM	2. SIRA	YANIT	SON DURUM	3. SIRA	YANIT
1	58	E	4	6xBR	PY	NÜKS	İBR	PY			
2	69	E	3	6XBR	TY	TY					
3	68	E	4	6XBR	TY	TY					
4	71	E	4	4XBR	SH	SH					
5	62	K	3	5XBR	EKS	EKS					
6	67	E	4	4XBR	EKS	EKS					
7	63	E	4	4XBR	TY	NÜKS	R+VEN	TED D			
8	74	E	2	4XBR	TED D	TED D					
9	58	E	2	6XFCR	TY	TY					
10	55	E	2	6XFCR	PY	PY					
11	48	E	1	6XFCR	PY	PY					
12	43	E	4	6XFCR	PY	PY					
13	58	E	4	6XFCR	TY	TY					
14	58	K	4	3XFCR	EKS	EKS					
15	86	E	4	2XCHL, 8XR	PY	PY					
16	80	E	4	İBR	PY	PY					
17	66	E	1	3XFCR	TY	NÜKS	İBR	TED D			
18	52	E	2	3XFCR	TED D	TED D					
19	57	E	3	3XFCR	TED D	TED D					
20	55	E	3	6XFCR	TY	NÜKS	6XBR	TY	NÜKS	İBR	TED D
21	37	E	2	1XFCR	TED D	TED D					
22	65	E	4	3XBR	TED D	TED D					
23	75	K	3	5XR-CHL	TY	TY					
24	69	E	2	6XR-CHL	TED D	TED D					

Tablo 3.

HASTA NO	TP53 MUT	DEL(17P)	DEL(11Q)	T(11;14)	12+	DEL(13Q)	KARYOTİP
1	YOK	TANIDA NEGATİF, NÜKSTE POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
2	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	46XY(ANOMALİ YOK)
3	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
4	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ
5	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	der(5) [2]/46, XX [3]
6	YOK	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	BAKILMAMIŞ
7	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	BAKILMAMIŞ
8	YOK	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
9	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
10	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
11	YOK	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	46XY(ANOMALİ YOK)
12	YOK	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	MONOZOMİ 12
13	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
14	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
15	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
16	BAKILMAMIŞ	POZİTİF	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ	BAKILMAMIŞ
17	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
18	YOK	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
19	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
20	YOK	TANIDA NEGATİF, 2. NÜKSTE POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
21	YOK	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
22	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	46XY(ANOMALİ YOK)
23	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ
24	BAKILMAMIŞ	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF	BAKILMAMIŞ

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-42 Referans Numarası: 111

KRONİK FAZ KML HASTALARINDA BOSUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuba Güllü Koca[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Tuba Ersal[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Sinem Çubukçu[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Cumali Yalçın[1], Rıdvan Ali[1], Vildan Özkocaman[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

[2]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

Giriş: Kronik Myeloid Lösemide (KML), etyolojisinde sorumlu tirozin kinaz aktivitesi gösteren bcr-abl füzyon geninin keşfinden sonra, bu aktiviteyi inhibe eden ilaçların keşfiyle, daha uzun sağkalım sürelerine ulaşılabilmiştir. Bu ilaçlarla tedaviye zamanla direnç gelişmesi, ikinci ve üçüncü kuşak ajanların geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu çalışmamızda, merkezimizde ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) – bosutinib - tedavisi alan hastaların, klinik, laboratuvar, moleküler yanıt, yan etki profili ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: KML nedeniyle bosutinib tedavisi başlanan 17 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedaviye kaçıncı sırada başlandığı, klinik, laboratuvar ve moleküler yanıt durumları retrospektif olarak elektronik hasta kayıtlarından tarandı. Elde edilen veriler hastaların ilaç başlanma sırasına göre karşılaştırıldı.

Bulgular: İkinci (n=2), üçüncü (n=7) ve dördüncü (n=8) sırada bosutinib başlanan hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite sayısı, bosutinib tedavi süresi açısından anlamlı bir fark gözlenmezken KML tanı yaşları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu. Moleküler yanıt ve yan etki profili açısından değerlendirildiğinde, ilacın başlanma sırası ile anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların genel sağkalımı 43,38 ± 4,98 ay (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay) olarak gözlemlendi.

Sonuç: Bosutinib tedavisinin her yaş grubunda, ilacın her başlanma sırasında kullanımının, stabil moleküler yanıt sağlaması açısından güvenli olduğu gözlemlendi. Yan etki profili açısından kullanımını sınırlayacak bir profile sahip olmaması nedeniyle KML tedavisinde tercih edilebilir bir molekül olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: KML, Bosutinib, yan etki, komorbidite

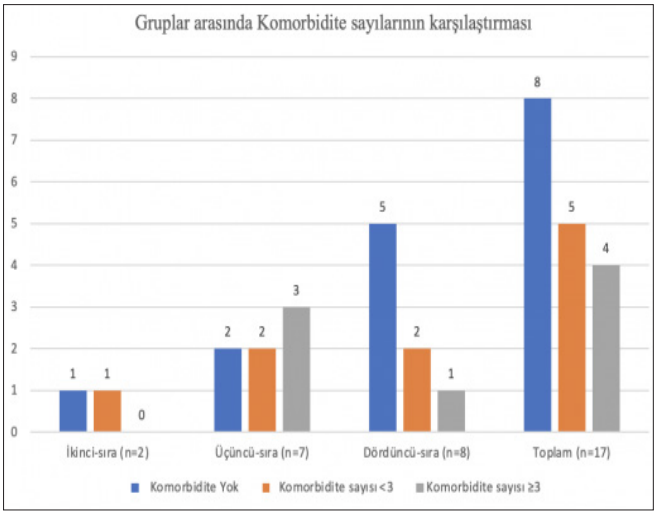
Kaynaklar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-84
2. Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. Ann Hematol. 2015;94 Suppl 2:S107-21
3. Pettit K, Rezazadeh A, Atallah EL, Radich J. Management of Myeloproliferative Neoplasms in the Molecular Era: From Research to Practice. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2022(42):1-19
4. Kota V, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim D-W, An F, et al. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome–positive leukemias. Leukemia Research. 2021;111
5. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2018;36(3):231-7
6. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. American Journal of Hematology. 2014;89(10):947-53
7. Baccarani M. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006;108(6):1809-20

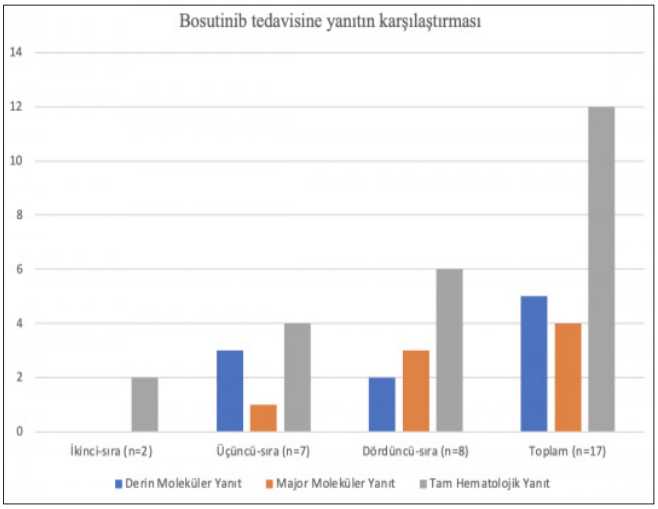
Tablo 1. Bosutinib tedavisini ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra alan hastaların verilerinin karşılaştırılması

	İkinci Sıra (n=2)		Üçüncü Sıra (n=7)		Dördüncü sıra (n=8)		Toplam (n=17)		p
	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	mean±SD	Median (Min-Max)	
Yaş	82±5,66	78-86	65,71±18,41	31-80	57±13,14	42-81	63,53±16,45	31-86	0,141
Cinsiyet (E/K)	0/2		4/3		4/4		8/9		0,351
Tanı yaşı	73,5±3,54	71-76	55±17,14	27-72	43,38±11,38	24-58	51,71±16,32	24-76	0,039
Komorbiditeler, (n)									
HT	0		3		1		4		0,271
DM	0		2		1		3		0,563
KAH	0		3		0		3		0,074
KKY	0		3		0		3		0,074
KBY	0		1		1		2		0,855
KCS	0		1		0		1		0,468
AC Hastalığı	0		1		1		2		0,855
Behçet	0		0		1		1		0,550
Tiroid CA	1		0		0		1		0,019
Akromegali	0		1		0		1		0,468
Komorbidite sayısı, (n)									
Yok	1		2		5		8		0,516
<3	1		2		2		5		
≥3	0		3		1		4		
Bosutinib Tedavi Öncesi PCR (%)	Negatif 0		3		2		5		0,585
	Pozitif 2	32,23 (14,4-50,07)	4	22,81 (1,89-45,46)	6	23,53 (0,15-58)	12	23,53 (0,15-58)	
Son PCR (%)	Negatif 0		3		2		5		0,672
	Pozitif 2	5,92 (1,41-10,44)	4	32,68 (0,06-53,19)	6	28,04 (0,02-83)	12	5,54 (0,02-83)	
Son FISH (%)	Negatif 1	0	4		5		10		0,781
	Pozitif 1	20	3	60 (52-86)	3	40 (40-88)	7	52 (20-88)	
Bosutinib Takip Süresi (Ay)	8,5±2,12	8,5 (7-10)	16±18,29	10 (1-53)	21,38±15,02	20 (4-40)	17,65±15,59	11 (1-53)	0,573
Toplam Takip Süresi (Ay)	107±113,14	107 (27-187)	133,29±69,03	104 (54-252)	168,38±97,6	188,5 (32-281)	146,71±85,23	104 (27-281)	0,600
Derin Moleküler Yanıt (n)	0		3		2		5		0,429
Major Moleküler Yanıt (n)	0		1		3		4		
Tam Hematolojik Yanıt (n)	2		4		6		12		0,468
İshal	Grade 1: 0 Grade 2: 0 Grade 4: 2		Grade 1: 1 Grade 2: 2 Grade 4: 3		Grade 1: 5 Grade 2: 1 Grade 4: 0		Grade 1: 6 Grade 2: 3 Grade 4: 5		0,088
ABY	1		0		0		1		0,019
Allerji	0		1		0		1		0,468
Ödem	0		0		1		1		0,550
Plevral Effüzyon	0		1		0		1		0,468

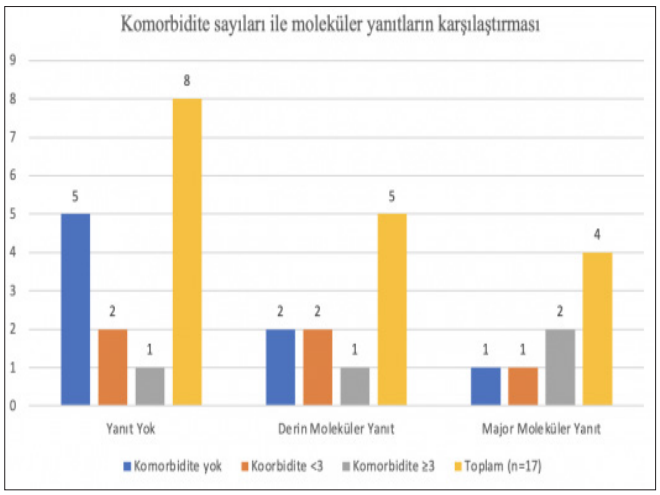
Mean: ortalama, SD: standart sapma, E: Erkek, K: kadın, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, AC: Akciğer, CA: Kanser, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, FISH: Floresan i-situ hibridizasyon, ABY: Akut böbrek yetmezliği



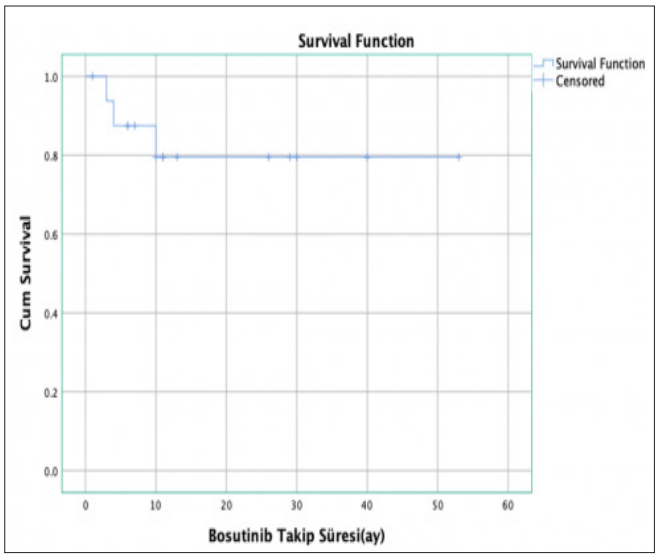
Grafik 1. Bosutinib başlangıç sırası ile toplam komorbidite sayılarının karşılaştırması



Grafik 2. Bosutinib tedavisinin başlanma durumuna göre yanıtlı olguların karşılaştırması



Grafik 3. Komorbidite sayıları ile moleküler yanıtların karşılaştırması



Grafik 4. Hastaların genel sağ kalımı 43,38 ± 4,98 ay (%95 GA: 33,62 – 53,16 ay) olarak gözlendi.

Covid PCR negatif olarak geldi.Laboratuvar tetkiklerinde:ALT:19.8, u/L, AST:45 u/L,Albumin:3.68 g/dl, total bilirubin:0,66 mg/dl,LDH:1911 u/L,ürik asit:9.15mg/dl,kreatinin:1.75 mg/dl, BUN:12.3 mg/dl,Na:133 mmol/L, CRP:181,WBC:150x10^3/uL, Nötrofil:108.24x10^3/uL, Platelet:18x103/uL,HGB:10.9 gr/dl idi.Periferik yaymada myeloblast,immatür myeloid hücreler izlendi.Hasta KML blastik faz?akselere faz? ve selulit ön tanılarıyla yatırıldı.Hastaya piperacilin+tazobaktam 4x4.5 gr IV başlandı.İntavenöz hidrasyon ve allopurinol başlandı.Hastaya kemik iliği biyopsisi ve aspirasyon yapıldı.Kemik iliği aspirasyon flow sitometride %2 oranında myeloid karakterli immatür hücre izlendi.Kontrol BCR-ABL pozitif,p210 IS değeri %36.625 geldi.BCR-ABL füzyon geninde herhangi bir mutasyon izlenmedi. Takiplerinde takipne,taşikardi,hipoksemi ve ateş olması üzerine çekilen Toraks CT'de perikardiyal ve plevral effüzyon izlendi,ventilasyon perfuzyon sintigrafisi ve alt extremite venöz dopler USG'de tromboemboli izlenmedi.Diüretik tedavisi tedavisi verildi.Solunum sıkıntısı derinleşen ve WBC:190x103/uL'ye yükselen hastaya 3 gün plazmaferez yapıldı.Plevral ve perikardiyal effüzyon olmasından dolayı dasatinib,tromboemboli şüphesinden dolayı da nilotinib başlanılamadı.Hidroksiüre verildi.Ateşi devam eden hastaya meropenem ve vankomisin tedavisine geçildi.WBC:24x103/uL'ye gerileyen hastanın hidroksiüre tedavisi kesildi.7.gün WBC:9x10^3/uL, Platelet:17x10^3/uL, HB:7.2 gr/dl olan hasta taburcu edildi.Poliklinik kontrollerinde Ocak 2022'de WBC:2.67x10^3/uL,HGB:8.7 gr/dl,Platelet:196x10^3/uL olarak geldi.Plevral ve perikardiyal effüzyonu gerileyen hastaya Dasatinib 2x50 mg başlandı.Dasatinib tedavisi altında 3.ay istenen BCR-ABL füzyon geni pozitif,p210 IS değeri %10,83 olarak geldi.Poliklinik takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma-Sonuç: Bcr-Abl kinaz alanındaki mutasyonlar, KML hastalarında tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) karşı dirence neden olabilir.Direnç gelişmesi TKİ'lerin kullanımını engelleyerek yanıtın kaybolmasına veya tedavinin kesilmesine neden olur. *Bu en yaygın olarak BCR-ABL* içinde imatinib'in kinaz alanına bağlanmasını önleyen kinaz alanı(KD) noktası mutasyonlarının edinilmesiyle ilişkilidir. KD boyunca 1000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ve imatinib tedavisine direnç kazandırdığı varsayılmaktadır.Yalnız ilginç olan veri tabanlarındaki mutasyonların %50'den fazlası bu alanların dışındadır.

Hastamızda hastanemiz tıbbi genetik bölümünde bakılabilen T315I, T315A, E255K, E255V, F359V, F359C,Y253H,Y253F,F317L,F317V bcr-abl füzyon geninde herhangi bir mutasyon tespit edilemedi.KML'de TKİ tedavisi altında olan hastalarda hastalık aktivasyonu ya da hematolojik yanıtsızlık durumunda TKİ direnci açısından mutasyon saptanamayabileceği,bu yüzden tedavinin yeniden düzenlenmesi gerektiği fikrindeyiz.

Anahtar kelimeler: İmatinib,Kronik Miyeloid Lösemi,Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-43 Referans Numarası: 348

KML HASTASINDA İMATİNİB YANITSIZLIĞI:SAPTANILAMAYAN BİR BCR-ABL FÜZYON GEN MUTASYONU MU?YOKSA HASTALIK AKTİVASYONU MU?

Kemal Fidan[1], Mustafa Baydar[1], Nesibe Taşer Kanat[1], Neslihan Mandacı Şanlı[1], Gülşah Akyol[1], Esra Yıldızhan[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji*

Giriş: Bcr-Abl kinaz inhibitörü imatinib, kronik miyeloid lösemi(KML) için mortaliteyi %80 azaltır, ancak hastaların %22-41'i imatinibe direnç kazanır. Nükseden hastaların yaklaşık %70'i, yüzden fazla farklı mutasyonun tanımlandığı Bcr-Abl kinaz alanında(KD) mutasyonlar barındırır. Bazı mutasyonlar imatinib bağlama bölgesinin yakınında bulunur ve ilaçla değişen etkileşimler yoluyla direnc neden olur. Bununla birlikte, birçok direnç mutasyonu, ilaca bağlanma bölgesinden uzakta bulunur ve bu mutasyonların nasıl direnç kazandırdığı belirsizliğini korur.

Burada imatinib tedavisine yanıtsız kronik faz Ph pozitif KML vakasını sunacağız.

Olgu sunumu: 47 yaşında erkek hasta yaklaşık Mayıs 2021'de Ph+ KML(tanı anı RT-PCR ile BCR-ABL pozitif,p210:IS %241,045) tanısı almış.İmatinib tedavisi başlanan hastanın 3.ay BCR-ABL p210 IS değeri %24,5'idi.Mevcut tedaviye devam edilen hasta Aralık 2021'de ateş,öksürük,bulantı,kusma şikayeti olması üzerine acil servise başvurmuş. Fizik muayenesinde;ateş:38.4 °C, nabız:110/dk,batında epigastrik hassasiyet ve splenomegalisi mevcuttu.Her iki diz eklemi medialinde kızarıklık ve ısı artışı mevcuttu.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-44 Referans Numarası: 631

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA VE OTOİMMÜN BİR HASTALIK OLAN HASHIMOTO ARASINDAKİ İLİŞKİ: BİR OLGU SUNUMU

Selin Küçükyurt[1], Damla Özcan[2], Cem Sulu[3], Ahmet Emre Eşkazan[1]

[1]*İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

[2]*İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

[3]*İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı*

Giriş: Trombotik trombositopenik purpura (TTP), von Willebrand faktörü parçalayan proteaz ADAMTS13'ün aktivitesinin azalmasına bağlı ortaya çıkan; trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve organ hasarına neden olabilen bir trombotik mikroanjiyopatidir. TTP ADAMTS-13 proteazın kalıtsal mutasyonlarına bağlı herediter veya bir otoantikora bağlı edinsel eksikliğine bağlı (iTTP) ortaya çıkar. iTTP primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Sekonder TTP; otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi), enfeksiyonlar, ilaçlar, gebelik ile ilişkili olabilir. Burada, TTP otoimmünite ilişkisi zemininde muhtemelen altta yatan Hashimoto tiroiditi ile ilişkili TTP olgusu sunacağız.

Olgu Sunumu: İki yıldır tip 2 diabetes mellitus ve Hashimoto tiroiditi tanısıyla takip edilen 42 yaşında erkek hasta 3 gündür olan idrar renginde koyulaşma şikayetiyle acil servise başvurdu. Hasta düzensiz olarak levotiroksin (bir süredir kullanmıyor) ve insülin glargin kullanmaktaydı.

COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü yoktu ve COVID-19 aşışı olmamıştı. Fizik muayenesinde sol kolda ekimoz dışında özellik yoktu. Romatolojik sorgulamasında her yıl 1-2 kez oral aftı olması dışında özellik yoktu. Laboratuvar testlerinde; hemoglobin 10.8 gr/dl, MCV: 89 fl, lökosit sayısı 7700/µL, trombosit 6600/µL, LDH: 1417 U/L, haptoglobin düşük, indirekt bilirubin yüksek, kreatinin, protrombin zamanı normaldi. CRP ve fibrinojen değerleri yüksekti. Direkt ve indirekt Coombs testi negatifti. Periferik yaymasında her alanda çok sayıda şistosit mevcuttu, trombosit sayısı 10-15.000 ile uyumluydu. PLASMIC skoru 7/7 puandı ve TTP için yüksek risk ile uyumluydu. Bakılan kan şekeri 310 mg/dl idi, idrarda keton negatifti ve asidozu yoktu. Hastaya iTTP ön tanısı ile terapötik plazma değişimi (TPE) (ilk gün 1.5, takip eden günlerde 1 plazma hacmi ile) ve 1 mg/kg metilprednizolon başlandı. Hastanın işlem öncesi gönderilen ADAMTS13 aktivitesi düşük (<%0.2), ADAMTS13 antijeni düşük ve ADAMTS13 inhibitörü yüksekti (>90 U/ml) ve iTTP tanısı doğrulanmış oldu. Klinik yanıt elde edilmesi, trombosit sayısının >150000/µL üstünde olması ve normal LDH düzeyine ulaşılmasıyla TPE toplam 8 seans uygulanarak kesildi, steroid dozu azaltılmaya başlandı. Hızlı klinik yanıt aldığımız için ve COVID-19 pandemisi sırasında ek immünsupresyon yaratmamak için başlangıç tedaviye rituksimab ilave etmedik.

Öte yandan etiyolojiye yönelik başlangıç testlerinde hastanın TSH değeri belirgin şekilde yüksek (60.76 µIU/L), serbest T4 değeri düşüktü (0.75 ng/dL). Anti TPO ve anti-tiroglobülin pozitifti, levotiroksin 100 mcg dozunda yeniden başlandı. Antinükleer antikor ve anti-dsDNA negatifti. Hasta poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Poliklinik takiplerinde hemoglobin, trombosit sayısı, LDH normal sınırlardaydı ve periferik yaymada şistosit görülmedi. TPE sonrası 1. ve 3. ayda bakılan ADAMTS13 aktivitesi halen düşüktü (%2.27 ve 1.42), ADAMTS13 inhibitörü azalmakla birlikte halen yüksekti (46 ve 29.45 U/ml). Hasta klinik açıdan remisyondaydı ancak nüks riskine karşı pandeminin de gerileme eğiliminde olması üzerine hastaya rituksimab 375 mg/m2 haftada bir, 4 hafta süreyle tedavisi başlandı. Tedavi sonrası kontrol ADAMTS13 sonuçları beklenmektedir.

Sonuç: Özellikle SLE olmak üzere otoimmün hastalıklarla TTP ilişkisi bilinmektedir. Hashimoto tiroiditi ile ilişkili bildirilen TTP olguları da vardır. Klinik remisyona rağmen ADAMTS aktivitesinin yükselmemesi ve inhibitörün yüksekliğinin devam etmesi, altta yatan hipotiroidinin kontrol altında olmaması ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: trombotik trombositopenik purpura plazma değişimi rituksimab

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-45 Referans Numarası: 633

İKİNCİ BASAMAK KULLANIMDA DASATİNİB VE NİLOTİNİBİN GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Tayfur Toptaş[1], Derya Demirtaş[1], Ahmet Mert Yanık[1], İsmail Mustafa Avcı[1], Asu Fergün Yılmaz[1], Işık Atagündüz[1], Tülin Tuğlular[1]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi-hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinde imatinib tedavisi ile hastalar benzer yaş grubundaki sağlıklı kişilerle benzer sağkalım süreleri elde eder hale gelmiştir. Ancak yine de IRIS çalışması verilerine göre hastaların %15-20'si takipler sırasında tedavi başarısızlığı yaşayacak ve ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) kullanmak zorunda kalacaktır. Bosutinibin Türkiye pazarına girişi geç olduğundan halen ülkemizde bir çok klinikte deneyim kısıtlıdır. Biz bu çalışmada ikinci basamak kullanımda yeterli tecrübeye sahip olunan dasatinib ve nilotinib verilerini karşılaştırmayı amaçladık,

Yöntem: Kliniğimizde KML tanısı almış olan tüm hastaların verileri geriye dönük olarak degerlendirildi. Hastaların nüfus verileri, Sokal, EUTOS uzun dönem sağkalım skorları (ELTS), Charlson komorbidite skorları ve Framingham risk skorları tarandı. Tanı anındaki verilerden yola çıkarak, dosyada kaydedilmemiş olanlar yeniden hesaplandı. İkinci kuşak tirozin inhibitörlerine geçiş sebepleri, ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörlerini bırakma nedenleri ve yan etkiler kaydedildi. Major moleküler yanıt değerlendirmesinde moleküler yanıtın 3 logdan fazla düşmesi esas alındı. Toplam sağkalım, ikinci kuşak tirozn kinaz inhibitörü başlanmasından, ölüme veya son poliklinik kontrolüne kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 73 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 34'ü dasatinib, 39'u nilotinib kullanmıştır. Nilotinib kulanan hastalar, daha genç (52'ye karşı 47 yıl), ancak tanıdan sonra daha kısa bir süre içinde ikinci basamak TKİ kullanmak zorunda kalmıştı (24 aya karşı 12 ay). Her iki gruptaki hastaların Sokal, ELTS, komorbidite skorları ve Framingham risk skorları benzerdi (Tablo 1). Dasatinib ve nilotinib ile 12. ayda MMR elde etme oranları arasında bir fark gözlenmedi (%73.5'a karşı %76.9). Tüm kohort için ortanca takip süresi 8 yıl hesaplanmıştı. Sekiz yıllık toplam sağkalım oranları dasatinib ve nilotinib için sırasıyla %73.1 ve %86.3 bulundu. Dasatinib kullanan hastaların %47'i, nilotinib kullananların %69.3'ü tedaviye devam etmekteydi. Tedavi başarısızlığı nedeniyle tedaviyi bırakma oranları benzerdi (sırasıyla %20.6'ya karşı %15.4). Dasatinib kullanan her beş hastadan biri plevral efüzyon nedeniyle tedaviye devam edememişti. Nilotinib kullanan hastalardan 34 yaşında bir erkek ve 52 yaşında bir kadın, Framingham kalp skorları düşük olmasına rağmen miyokard enfarktüsü geçirmişti. Her ikisinin de tedavisi bu yan etki sonrası değiştirilmek zorunda kalınmıştı. Tüm kohortta toplam üç kanser olgusu gözlendi: bir kolon, bir özofagus ve bir akciğer kanseri. Bu hastalardan yalnızca kolon kanseri olan hasta hayatta ve takiplerine devam etmektedir.

Sonuç: Dasatinib ve nilotinib benzer etkinlik ve yan etki profiline sahiptir. Son zamanlardaki çeşitli geriye dönük çalışmalarda gözlemlerimizi destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Dasatinib; nilotinib; kronik miyeloid lösemi

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Dasatinib (n=34)	Nilotinib (n=39)	P
Age, median (range)	51.5 (31-90)	47 (27-79)	0.06
Male, n (%)	15 (44.1)	20 (51.3)	0.54
Time to 2G-TKI, median (95% CI)	24 (12-48)	12 (12-24)	0.10
Reason of switching to 2G-TKI, n (%)			0.60
Treatment failure	29 (85.3)	33 (84.6)	
Intractable edema	4 (11.8)	2 (5.1)	
Cytopenias	1 (2.9)	1 (2.6)	
Rash	0	1 (2.6)	
Hepatotoxicity	0	1 (2.6)	
Renal failure	0	1 (2.6)	
Sokal risk score, n (%)			0.99
Unknown	3 (8.8)	3 (7.7)	
Low	16 (47.1)	18 (46.2)	
Intermediate	11 (32.4)	14 (35.9)	
High	4 (11.8)	4 (10.3)	
ELTS risk score, n (%)			0.98
Unknown	3 (8.8)	3 (7.7)	
Low	17 (50.0)	19 (48.7)	
Intermediate	10 (29.4)	11 (28.2)	
High	4 (11.8)	6 (11.4)	
Charlson comorbidity index, median (range)	2 (2-6)	2 (2-10)	0.96
Framingham 10-year risk of MI or death, n (%)			
Unknown	3 (8.8)	6 (15.4)	
<10%	25 (73.5)	26 (66.7)	
≥10% to <20%	4 (11.8)	7 (18.0)	
≥20%	2 (5.9)	0	

2G-TKI denotes second generation tyrosine kinase inhibitor; CI, confidence interval; ELTS, EUTOS long-term survival score; and MI, myocardial infarction.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-46 Referans Numarası: 112

MANTLE HÜCRELİ LENFOMANIN NADİR BİR TUTULUM YERİ: PROSTAT

Seda Yılmaz[1], Mikail Dağ[2], İlknur Küçükosmanoğlu[3]

[1]Erişkin Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya
[2]İç Hastalıkları Kliniği, Konya Şehir Hastanesi, Konya
[3]Patoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya

Giriş ve Amaç: Mantle hücreli lenfoma; agresif seyirli, nadir görülen bir non hodgkin lenfomadır [1,2]. Genellikle ileri evrede tanı alırlar ve tanı anında yaygın lenfadenopati, kan ve kemik iliği tutulumu ve splenomegali yaygın görülen bulgularıdır [3]. Prostat tutulumu oldukça nadirdir. Sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Literatürde, birkaç vaka sunumu mevcuttur [4-5]. Prostat biyopsisi ile tanı konulan mantle hücreli lenfoma olgusunu, nadir görülmesi nedeniyle sunduk.

Olgu: 71 yaşında erkek hasta, idrar yapmakta zorlanma, sık idrara çıkma gibi prostatizm semptomları ile üroloji polikliğine başvurusu sonrası yapılan transüretral prostat rezeksiyonu patolojik incelemesinde "Mantle Hücreli Lenfoma" tespit edildi (CD5, CD20, Cyclin D1 ve BCL-2 pozitif, CD3 ve CD10 negatif olarak raporlandı) (Figür-1-2). B semptomları tariflemeyen hastanın laboratuvar incelemesinde, LDH:305 (normal aralık:90-240) U/L, Beta 2 Mikroglobulin:3,1 (normal aralık:0,7-18) µg/mL, PSA düzeyi normal düzeyde saptandı. Ann-Arbor evrelemesine göre evre 4, MIPI skoru 7 olarak bulundu. Hastamıza R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon), R-DHAP (rituksimab, sisplatin, sitarabin,

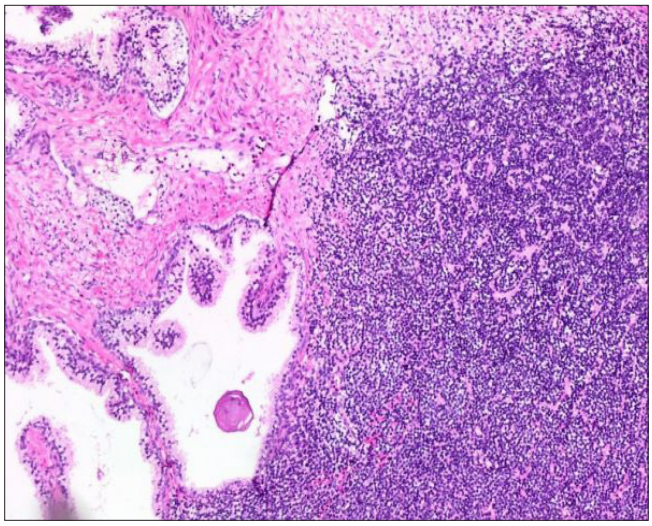
deksametazon) alterne tedavi verildi. Ara değerlendirmesinde ve tedavi bitiminde metabolik tam yanıtı olan hastaya otolog kök hücre nakli uygulandı.

Sonuç: Prostat kanseri, erkeklerde sık görülen malignitelerden biridir. Prostat lenfoması, benign prostat hiperplazisi ve prostat karsinomundan ile aynı yaş grubunda ve benzer semptomlarla ortaya çıkması nedeniyle klinik olarak ayırt edilmesi güçtür ve bu nedenle TUR-P materyalindeki histopatolojik ve immünhistokimyasal bulgular önemlidir.

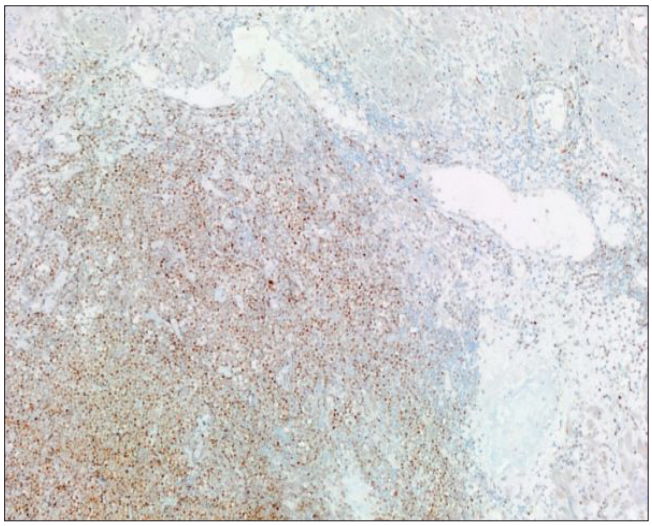
Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, prostat, tanı

Kaynaklar

1. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016, 127(20), 2375-2390.
2. Perry, A. M., Perner, Y., Diebold, J., Nathwani, B. N., MacLennan, K. A., Müller-Hermelink, H. K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Southern Africa: review of 487 cases from The International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. British journal of haematology, 2016, 172(5), 716-723.
3. Gurioli, A., Marson, F., Pisano, F., Soria, F., Lorenzo, D., Pacchioni, D., et al. A rare case of primary mantle cell lymphoma of the prostate: clinical aspects and open problems. Urologia Journal, 2013, 80(3), 247-250.
4. Tvrdíková, E., Křen, L., Kubolková, A. S., & Pacík, D.. Mantle cell lymphoma diagnosed from radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: a case report. Ceskoslovenska Patologie, 2019, 55(4), 231-234.
5. Unal, S., Uzundal, H., Soydas, T., Ozayar, A., Ardicoglu, A., & Kilicarslan, A.. A Rare Prostate Pathology: Mantle Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review. Grand Journal of Urology, 2021, 1(3).



Şekil 1. Prostatik glandlara komşu alanda nodüler tarzda, monoton, neoplastik lenfoid hücre infiltrasyonu x100 H&E



Şekil 2. Neoplastik lenfoid hücrelerde nükleer siklin d1 pozitifliği x100 büyütme

P-47 Referans Numarası: 113

KEMİK İLİĞİ PATOLOJİSİ İLE TANI ALAN AKCİĞER KANSERİ OLGUSU

Seda Yılmaz[1]

[1]Erişkin Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya

Giriş ve Amaç: Hemoptizi şikayeti ile başvuran bisitopenisi olan ve kemik iliği biyopsi sonucuyla küçük hücreli akciğer karsinom tanısı konulan, 40 yaşında bir olguyu sunduk.

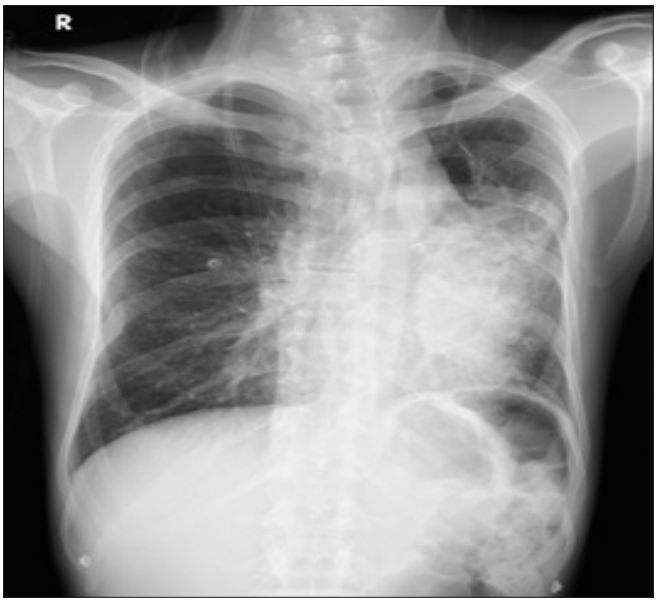
Olgu: Bilinen bir ek hastalık öyküsü olan, çalıştığı kurumda sülfirik asit kimyasal madde teması olan, 1 aydır halsizlik ve aralıklı hemoptizisi olan hasta acil servise masif hemoptizi şikayeti ile başvurdu. Başvurusunda lökosit sayısı: 7.800/mm^3, hemoglobin: 9,6 g/dL, plt: 10.000/mm^3 saptandı. Periferik yayma değerlendirmesinde trombositler 20.000/mm^3 ile uyumlu olup, lökoeritrotroblastik kan tablosu, normoblastlarda displazi izlendi. Çekilen posterior anterior akciğer grafisinde sol akciğerde kitle imajı izlendi (Resim-1). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Aspirasyonda dar sitplazmalı, kimileri gruplar halinde olan ilik dışı hücre olduğu düşünülen hücrelere rastlandı (Resim-2). Kemik iliği biyopsisinde immünohistokimyasal çalışmada tümöral hücreler TTF-1, pansitokeratin, kromogranin ve sinaptofizin ile pozitiflik saptanan küçük hücre dışı akciğer karsinomu tanısı konuldu.

Sonuç: Solid tümörlerin kemik iliğinde tutulum yaptığı bilinmektedir ve en sık metastaz yapan tümörler arasında akciğer kanseri de yer almaktadır. Kemik iliği biyopsisi etkin, öncesinde prosedürü de olmadığı için kolay uygulanabilir, tanıya hızlı gidilebilecek bir yöntemdir. Kemik iliği patolojisi ile solid tümör tanısı konması oldukça nadir bir durumdur.

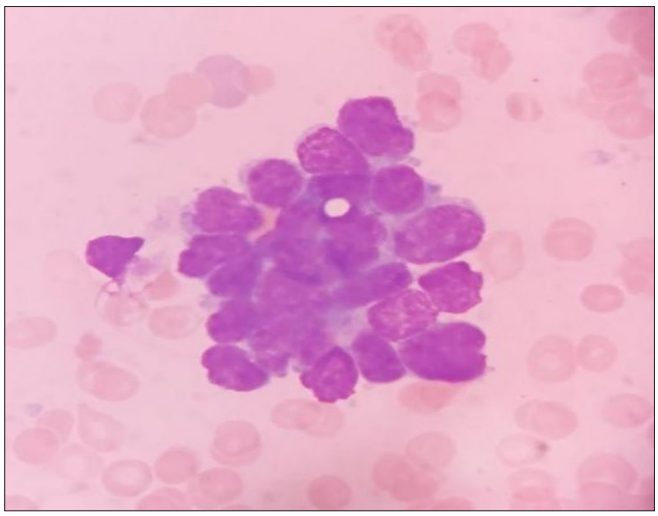
Anahtar kelimeler: Kemik iliği infiltrasyonu, akciğer kanseri, trombositopeni

Kaynaklar

1.Krishnan C, George TI, Arber DA. Bone marrow metastases: a survey of nonhematologic metastases with immunohistochemical study of metastatic carcinomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2007; 15: 1–7.
2. Sharma S, Murari M. Bone marrow involvement by metastatic solid tumors. Indian J Pathol Microbiol 2003; 46: 382–384.
3. Kucukzeybek BB, Calli AO, Kucukzeybek Y, Bener S, Dere Y, Dirican A, Payzin KB, Ozdemirkiran F, Tarhan MO. The prognostic significance of bone marrow metastases: evaluation of 58 cases. Indian J Pathol Microbiol. 2014;57:396-9.



Resim 1. Sol akciğerde kitle imajı



Resim 2. Grup oluşturan solid tümör hücreleri

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-48 Referans Numarası: 303

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE AĞIR GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) OLGU SUNUMU

Şerif Öner Aydın[1]

[1]Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Olgu: Nöroblastom tanısı ile izlenen 14 yaşında hastaya 14.08.2020 de kendi hücrelerinden toplanan periferik kök hücre kullanılarak 19.04.2021 de (CD34: 5.1X10˚6/kg) otolog kök hücre nakli yapıldı. Hazırlama rejimi 16 doz busulfex(3.2mg/kg/gün), tek doz Mephelan(10 mg/m2/gün) içermekteydi.

+9 günde sağ alt lobda pnömoni ile uyumlu infiltrasyon gelişti ve hasta bipapta takip edilmeye başlandı +12 günde tekrarlanan PAAG da inflamasyonun gerilediği görüldü ve hasta önce oksijen maskesiyle daha sonra oda havasında takip edildi.Hastada +14 günde nötrofil engrafmanı oldu. +105 günde cilt döküntüsü başladı. Cilt biyopsisi akut GVHH ile uyumlu idi. Grade III akut GVHH tanısı alan hastada steroid ve immunsupresif tedaviden etkili yanıt alınamadı ve ekstarkorporeal fotoferez başlandı.7 ay süreyle hastanede aralıklı yatan ve Cilt GVHH bulguları ön planda olan hastada; Hemşirelik bakımı olarak ; Koruyucu izolasyon önlemlerine dikkat edildi. (Sık el yıkama, tek kullanımlık eldiven, maske ve koruyucu önlük kullanıldı, enfeksiyonlu kişilerin uzak tutulması, steril yiyecek ve içecekler, paketli yiyeceklerin tek kullanımlık olması gibi durumlara özen gösterildi, hepa filtreli pozitif basınçlı tek kişilik odalar) ve hasta ve hasta yakını eğitimi gibi bir çok alanda, hastanın bağımlılık düzeyi belirlenerek hemşirelik bakımı verildi.Hastaya ve hasta yakınına izolasyon kuralları anlatıldı ve el yıkama eğitimi verildi.Odadaki tüm yüzeyler günde en az bir kere, uygun dezenfektan solüsyon ve toz bırakmayan bez ile silindi.Dışarıdan gelen oyuncak ve eşyalar enfeksiyon ve travma açısından kontrol edildi.Günlük olarak giysi ve yatak nevresimi değişimi yapıldı hastanın günlük vücut silme ve gün aşırı banyo yapması sağlandı.Hastaya ağız bakımı ve diş bakımı konusunda eğitim verildi. Günde en az 4-6 kez sodyum bikarbonatla gargara yapıldı. Ağız günlük muayene edildi. Minimal değişiklikler kaydedildi.Nakil sonrası erken dönemde hastanın her gün;

- Göz çevresi
- Boyun çevresi
- El ayaları
- Ayak tabanları
- Kol ve bacakları
- Sırtı, gövdesi

Kızarıklık, deriden kabarık kızarık döküntü varlığı açısından kontrol edildi. GVHH derecesi hesaplandı ve kaydedildi.

Hastayla 24 saat beraber olan hemşirelerin iyi bir gözlemci olarak hastanın değişimlere verdiği tepkileri erken fark etmesi gerekir. Ş.K isimli hastanın ağır GVHH 'da tedavinin yanında yapmış olduğumuz değerlendirmeler doğrultusunda uyguladığımız hemşirelik bakımıyla hastanın minimal düzeyde zarar görmesini sağladık.

Sonuç: Fotoferez öncesi ve sonrası olası komplikasyonlar yönünden takip edildi.Hasta ve hasta yakınına fotoferez işlemi öncesi ve sonrası dikkat etmesi gerekenler hakkında eğitim verildi. Fotoferez işlemi sırasında ve sonrası güneş gözlüğü takması önemle vurgulandı. (29-30).08.21'de fotofereze başlama, (26-27).09.21'de birinci ay, (07-08).11.21'de üçüncü ay değerlendirmeleri yapıldı, kayıt edildi.(26-27).09.21'deki üçüncü ay fotoferez seansından sonra kollarda başlayan cilt ve ciltteki lekelerin renginde açılma ve azalma kayıt edildi.Bu dönemde, tedavi kadar hemşirelik bakımı da hastanın yönetimi açısından hayati bir öneme sahiptir. Verilen bakım yeterli görülmüş olsa da standart bir bakım protokolünün gerekliliği görülmüştür. GVHH'da medikal tedavi kadar hemşirelik gözlem ve bakımı iyileşme sürecinde önemli yer tutmaktadır. Sonuç olarak; yönetimi zor olan bu tip hastalarda hasta değerlendirmesi, takibi ve tedavisinde kanıta dayalı çalışmalarla harmanlanmış bakım rehberlerinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.Hasta ve hasta yakınına fotoferez işlemi öncesi ve sonrası dikkat etmesi gerekenler hakkında eğitim verildi. Fotoferez işlemi sırasında ve sonrası güneş gözlüğü takması önemle vurgulandı. (29-30).08.21'de fotofereze başlama, (26-27).09.21'de birinci ay, (07-08).11.21'de üçüncü ay değerlendirmeleri yapıldı, kayıt edildi.(26-27).09.21'deki üçüncü ay fotoferez seansından sonra kollarda başlayan cilt ve ciltteki lekelerin renginde açılma ve azalma kayıt edildi.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre nakli,gvhh,fotoferez



Cilt döküntüsü, kızarıklık



Cilt döküntüsü, kızarıklık

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-49 Referans Numarası: 53

STEROİDE DİRENÇLİ OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sevcan Kan[1], Memiş Hilmi Atay[1], Engin Kelkitli[1]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dahiliye Kliniği

Giriş: Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), genellikle eritrosit yüzey antijenlerine karşı otoantikorların aracılık ettiği otoimmün mekanizmalar yoluyla kırmızı kan hücrelerinin artan yıkımı olarak tanımlanır. Çalışmamızda steroide dirençli otoimmün hemolitik anemi tanılı hastaların demografik özellikleri, etiyolojileri, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi seçenekleri, tedaviye yanıt oranları, klinik seyirleri, sağkalımları ve prognoza etki eden faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Merkezimizde Ocak 2005-Aralık 2021 tarihleri arasında otoimmün hemolitik anemi tanısı alan steroide dirençli hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya tanı konulduğunda 18 yaş ve üzerinde olan; direkt antiglobulin testi pozitif olup tanısı kesinlenmiş hastalar dahil edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya 37 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların %67,6 'sı primer ve %32,4'ü sekonder otoimmün hemolitik anemi tanısı almıştı.. Sekonder otoimmün hemolitik anemi tanılı hastaların %58,33'ünde otoimmün hastalık, %41,67'sinde lenfoma, saptanmıştı. Tüm hastalara birinci basamak tedavide steroid uygulanmıştı. Steroide yanıt veren hastalar ile tedavi süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. İkinci basamak tedavide en sık ritüksimab, ikinci sıklıkta splenektomi uygulandı. Hastaların ikinci basamak tedaviye yanıt oranları splenektomi olanlarda %85,7; ritüksimab verilenlerde %66,7 idi. Üçüncü basamak tedavide en sık splenektomi tercih edildi. 6 hastanın dördüncü basamak ve üzerinde tedavi ihtiyacı olmuştu. Bu hastaların %50'si verilen tedavilere yanıt vermemişti. Son durumda 37 hastanın 12 (%32)'si yanıtsızdı. Hastaların %72,97'si sağdı. Kardiyovasküler hastalığı olanların olmayanlara göre ölüm riski 55 kat daha fazla bulundu.

Tartışma: Çalışmamızda klinik uygulamada mevcut olan tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastaların olduğunu gözlemledik Otoimmün hemolitik anemi patofizyolojisinin tamamen anlaşılamamış olması ve kanıta dayalı standart tedavilerin yetersizliği nedeniyle hastalığın tedavisinde yeterli yanıtlar alınamamaktadır. Otoimmün hemolitik aneminin tedavisi ilgili yeni nesil ilaçların çalışılacağı çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Otoimmun hemolitik anemi, steroid refrakter

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-50 Referans Numarası: 635

DEFİBROTİD KULLANILAN SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMLU BİR HASTADA GÖRÜLEN NADİR YAN ETKİ İNTRAKRANİAL KANAMALI BİR OLGU

Elif Melek[1], Ayten Bayramova[2], Yaşa Gül Mutlu[1], Hüseyin Saffet Beköz[1], Ömür Gökmen Sevindik[1], Leyla Gül Kaynar[1]

[1]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Mega Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Azerbaycan Tıp Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu(SOD) hem otolog hem kök hücre nakli sonrası görülebilen ve özellikle nakil hazırlık rejiminde yüksek doz siklofosfamid ve tüm vücut ışınlaması yapılan hastalarda %50 oranında görülebilmektedir(1). Patolojisinde; hepatik sinüzoidlerdeki endotel hücrelerinde başlayan toksik hasar, extraselüler matrikste inflamasyonun neden olduğu değişiklikler ve koagülasyon kaskadında pıhtı formasyonu ve protrombotik değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan klinik semptom ve bulgular üç hafta içerisinde gerileyebilen ve bazen de multiorgan yetmezliği (MOY) ve ölüme kadar ilerleyebilen progresif hasar sorumludur(2). Etkin tedavi yöntemi olmayan SOD durumunda klinik şüphe halinde sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi, -etkisi net gösterilemese de- ursodeoksikolik asit başlanmalı, profilaksi ve tedavide önerilen defibrotide 25mg/kg dozunda 21 gün süreyle başlanmalıdır(3). Defibrotide etki mekanizması net olmamakla birlikte, güncel çalışmalarda; Histon deasetilazların (HDAC'ler) down regülasyonu üzerinden, endotel koruyucu etkilerini uyguladığı anahtar bir mekanizma olduğu karşımıza çıkmaktadır. Deneysel araştırmalar defibrotidin anti-inflamatuvar etki gösterdiği (4), lökosit göçü ve trombosit aktivasyonu için kritik olan endotel hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve sitokinlerin ve proinflamatuar moleküllerin serum seviyelerini azaltarak(5,6) endotelin korunmasında ve trombotik-fibrinolitik dengenin restorasyonunda kritik rol oynadığını düşündürmektedir (7). İlave olarak defibrotidin anti-platelet, anti-trombotik, antikoagülan ve anti-iskemik mekanizmalar üzerinden etki ettiği gösterilmesine rağmen hemorajik yan etkilerinin çok nadir olduğu gösterilmiştir(8,9).

Olgu: 20 yaşında kadın hasta Mart 2021'de NPM1(+)AML tanısı almış ve 7+3 indüksiyon sonrası HIDAC konsolidasyon 2.kürü esnasında hastada Hepatit B reaktivasyonu tespit edilerek tedavisine entecavir eklenmiş. 3.kür HIDAC sonrası yapılan kemik iliği biyopsisinde NPM pozitifliği ile birlikte %4-5 blast olması nedeni ile allojenik kök hücre nakli için merkezimize başvurdu. Hastanın nakil öncesi hepatik değerlendirmesi üst abdomen BT ile yapılan hastanın karaciğer boyutu 17cm (artmış), dalak 15,5cm (artmış), karaciğer kontür ve parankim dansitesi normal olarak saptanmıştır.Busulfan+yüksek doz siklofosfamid ile miyeloablatif rejim verilerek allojenik nakil yapıldı. Naklin 7.gününde bilirubin değerlerinde 4mg/dl'ye varan ani artış ve takip eden günlerde karın şişliği, kilo artışı olması üzerine batın USG yapılarak splenomegali ve splenik ven çapında artış tespit edilmiş ve muhtemel SOD tanısı ile 6.25mg/kg dozunda günde 4kez 2'şer saatlik infüzyonlar şeklinde iv olarak alacak şekilde defibrotide tedavisi başlanmıştır. Naklin 14.günde ve defibrotide tedavisi 4. günde hastada 1,5-2 dakika kadar süren jeneralize tonik klonik nöbet gelişmiştir. Hastaya çekilen beyin BT'de sağ hemisferde kortikal subaraknoid mesafelerde milimetrik hiperdansiteleri mevcut, diffüzyon MR'de de aynı bölgelerde kortikal milimetrik diffüzyon kısıtlılığı ve SWI sekansta o bölgede mikrohemoraji ile uyumlu olabilecek görünüm olarak raporlandı ve antiepileptik tedavi ile nöbetleri üç gün sonra kontrol altına alındı. Antikoagülan tedavi platelet düşüklüğü nedeniyle verilmedi, defibrotid tedavisi kesildi. Şekil-1'de hastanın nöbet sonrası kanama odakları izlenmektedir. (Şekil 1. Beyin difüzyon MR'da kanama odakları).

Tartışma: SOD %50'ye kadar çıkan mortalite oranları ile hızlı tanı ve tedavi alması gereken bir nakil komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Profilakside ve tedavide kullanılan defibrotide kanama komplikasyonları olan bir ilaç olması nedeniyle hastada kar-zarar durumu özenle tespit edilip dikkatle kullanılması gereken bir ajandır. Nakil hastalarında görülen nöbet ve parankimde olan kanamanın sadece trombositopeniye bağlı olmayabileceği bizim olgumuzda değerlendirdiğimiz bir durumdur.

Anahtar kelimeler: sinuzoidal obstruksiyon sendromu, defibrotide, intrakranial mikrohemoraji

Kaynaklar

1-McDonald GB hepatobiliary comlications of HCT, Hepatology. 2010;51:1450-1460

2-Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elocidatedpathophysiology of hepatic SOS/VOD after HCT. Br J Haematol. 2020 Sep;190(6):822-836.

3-Baker DE, Demaris K. Defibrotide. Hosp Pharm. 2016 Nov;51(10):847–854.

4-Palomo M, Vera M, Martin S, et al. Up-regulation of HDACs, a harbinger of uraemic endothelial dysfunction, is prevented by defibrotide. J Cell Mol Med. 2020 Jan;24(2):1713–1723.

5-Martinez-Sanchez J, Hamelmann H, Palomo M, et al. Acute graft-vs.-host disease-associated endothelial activation in vitro is prevented by defibrotide. Front Immunol. 2019;10:2339.

6-García BD, Palomo M, Martínez CM, et al. Defibrotide inhibits donor leukocyte endothelial interactions and protects against acute graft-versus-host disease. J Cell Mol Med. 2020;24(14):8031–8044.

7- M Mohty, F Malard, M Abecassis, et all. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Bone Marrow Transplant. 2015 Jun; 50(6): 781–789.

8-Richardson PG, Carreras E, et all. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. Blood Adv. 2018;2(12):1495-1509.

9- Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, et all. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. 2013 Jul-Aug;59(1-2):1-10. Vascul Pharmacol.



Şekil 1-2. Beyin Difüzyon MR



Şekil 1-1. Beyin Difüzyon MR

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-51 Referans Numarası: 115

SARS-COV-2 VİRÜS AŞISI VE COVİD-19 ENFEKSİYONU SONRASI GELİŞEN HEMATOLOJİK MALİGNİTELER:TESADÜF MÜ? SEBEP Mİ?

Kemal Fidan[1], Mustafa Baydar[1], Nesibe Taşer Kanat[1], Gülşah Akyol[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Giriş: 2019'dan bu yana, yeni koronavirüs dünya çapında 400 milyondan fazla insanı enfekte etti ve 5 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açtı. Bildirilen ilk COVID-19 vakasından sonraki bir yıl içinde spesifik aşılar geliştirildi. Bu aşılarla ilgili en büyük endişelerden biri, mRNA aşıları ile malignite, özellikle hematolojik maligniteler arasındaki bağlantı ile ilgiliydi.Milyarlarca aşıdan sonra, hem viral vektör hem de mRNA bazlı aşılar için yalnızca COVID-19 aşılamasından kısa bir süre sonra önceden var olan hematolojik malignitelerin alevlenmesi,nüksetmesi ve yeni gelişen vakalar bildirilmiştir.

Bizde bu yazıda SARS-CoV-2 virüs aşısı ve Covid-19 enfeksiyonu sonrası tespit ettiğimiz 6 hematolojik malignite vakasını sunmaya çalışacağız.

Vaka raporu: 1. vaka, 74 yaşında kadın hasta Mart 2022'de 2. doz Sınovac aşısı sonrası ateş, gece terlemesi, halsizlik,kilo kaybı olması üzerine yapılan tetkiklerde Hbg:8.2gr/dl, platelet:41x10^3/l, WBC:9.2x10^3/l olarak geldi. Flow sitometri sonucu; Marjınal Zon Lenfoma ile uyumlu geldi.Çekilen bilgisayarlı tomografide servikal ve mediastinal LAP mevcuttu. Hasta yatışının 7. günü sepsis+septik şok nedeniyle vefat etti.

2. vaka; 49 yaşında erkek hasta Şubat 2021'de 2. doz Biontech m-RNA aşısı sonrası (aşıdan 1 hafta sonra)ateş olması üzerine yapılan tetkiklerde; WBC:0.48x10^3/l, HB:7.2 gr/l, PLT:27x10^3/l olarak geldi. Periferik yaymada myeloid blast izlendi. Kemik iliği biyopsi aspirasyon flow sitometride %40 myeloid blast olması üzerine hastaya AML tanısı konuldu. 7/3 Kemoterapisi başlanan hasta, tedavinin 25. gününde septik şok nedeniyle kaybedildi.

3.vaka;37 yaşında kadın hasta Ocak 2022'de 3. doz Biontech m-RNA aşısı sonrası(yaklaşık 1 ay sonra)sol aksiller LAP olması üzerine yapılan eksizyonel biyopsi patoloji sonucu yüksek dereceli B hücreli lenfoma geldi. Hastaya 3 kür R-da EPOCH kemoterapisi verildi. Takip ve tedavisi devam etmektedir.

4. vaka, 61 yaş kadın hasta, Mart 2021'de halsizlik,güçsüzlük ve melena şikayeti ile başvurmuş. Hasta yaklaşık 2 hafta önce 2. doz Sinovac aşısı olmuş. Yapılan tetkiklerde; Hgb:3 gr/dl, Platelet:43x10^3/l, WBC 3760x10^3/l olarak gelmiş. Yapılan kemik iliği biyopsi patoloji sonucu B-ALL olarak geldi. Hastaya Hoelzer kemoterapi protokolü başlandı. Akciğerde yaygın mantar enfeksiyonu+sepsis nedeniyle hasta kaybedildi.

5. vaka; 49 yaşında erkek hasta, 2 doz Sınovac,2 doz Bıontech m-RNA aşısı olduğu halde Aralık 2021'de COVİD-19 enfeksiyonu geçirmiş. Mart 2022'de yapılan kan tetkiklerinde; Hgb:6.9 gr/dl, lenfosit:1.31x10^3/l, nötrofil: 0.12x10^3/l, WBC:1.49x10^3/l, platelet:68x10^3/l olması üzerine yapılan ileri tetkiklerde Hairy cell lösemi tanısı konuldu. 7 gün Kladribin kemoterapisi sonrası hastada tam remisyon sağlandı, takipleri devam etmektedir.

6. vaka, 76 yaşında kadın hasta Mayıs 2022'de COVİD-19 enfeksiyonu geçiren hastanın Temmuz 2022'de yapılan tetkiklerde;WBC:28,67x10^3/l, Hgb:7,3gr/dl, Platelet:53x10^3/l, NEU:1,46x10^3/l olması üzerine yapılan periferik kan flow sitometride %20 myeloid blast izlendi. Hastaya AML tanısıyla azasitidin+venetoklaks başlandı. Takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma-Sonuç: Şimdiye kadar, COVID-19 aşılamasından kısa bir süre sonra yeni teşhis edilmiş veya tekrarlayan hematolojik malignitelerin izole vakaları bildirilmiştir. Brumfiel ve arkadaşları tekrarlayan kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma olgusunu sundu. Evdoksi Panou ve arkadaşları vektör COVID-19 aşısı ile bağışıklama sonrası alevlenme yaşayan iki kutanöz T hücreli lenfoma vakasını, Tang WR ve arkadaşları da viral vektör aşılarından sonra da benzer izole lenfoproliferatif hastalık vakaları bildirilmiştir. Maria-Alexandra Zamfir ve arkadaşları mRNA bazlı SARS-CoV-2 aşısı sonrası gelişen diffüz büyük hücreli lenfoma ve T/NK hücreli lenfoma)bildirmişlerdir.

Sonuç olarak burada sunulan veya daha önce bildirilen hematolojik malignitelerin SARS-CoV-2 aşısı/enfeksiyonu ile bağlantılı olup olmadığı net olmamakla beraber, altta yatan potansiyel ilişkilerin derinlemesine araştırılmasını gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Covid 19,Sars-CoV-2,hematolojik malignite

Tablo 1.

vaka	yaş/cinsiyet	tanı	tanı tarihi	tanı öncesi aşı/ enfeksiyon	tedavi	son durum
1.	74/kadın	Marjinal Zon Lenfoma(MZL)	2021	Sinovac aşısı sonrası	Kemoterapi verilemedi.	exitus
2.	49/erkek	Akut Myeloid Lösemi(AML)	2021	2.doz Biontech m-RNA aşısı sonrası	ARA-C+ DAUNORUBİSİN (7/3)	exitus
3.	37/kadın	DBBHL	2022	3.doz Biontech m-RNA aşısı sonrası	3XR-da EPOCH	tedavisi devam ediyor
4.	61/kadın	B-ALL	2021	Sinovac aşısı sonrası	HOELZER FAZ 1/2	exitus
5.	49/erkek	Hairy Cell Lösemi(HCL)	2022	Covid-19 enfeksiyonu sonrası	Kladribin	tam remisyon
6.	76/kadın	AML	2022	Covid-19 enfeksiyonu sonrası	AZASİTİDİN+ VENETOKLAKS	tedavisi devam ediyor

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-52 Referans Numarası: 304

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE DMSO KOMPLİKASYONU

Şerif Öner Aydın[1]

[1]Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Dimetil sülfoksit kriyoprotektif bir ajan olup kök hücre naklinde toplanan ürünün dondurulması işleminde dehidratasyon hasarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır.En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma ve abdominal kramplar,kardiyovasküler komplikasyonlar, respiratuvar arrest ve diffüz alveoler kanama bildirilen diğer toksit etkilerdir.Bu olguda amaç nakil sırasında komplikasyon gelişen hastaya acil müdahalenin ve girişimlerinin önemini vurgulamaktır.

Olgu: Nöroblastom tanısı ile izlenen 8 yaşında erkek hastaya 15.03.2019 tarihinde dimetil sülfoksit ile dondurulup saklanan periferik kök hücre çözdürülerek(CD34: 6.7X10*6/kg) otolog kök hücre nakli yapıldı.

Bulgular: İnfüzyondan 3 saat sonra hastada takipne ve dispne gözlendi. Çekilen EKO sonucu hastada dimetil sülfoksit komplikasyonu sonucu belirgin kalp yetmezliği görüldü.Dopamin ve dobutamin başlanan hasta artan solunum sıkıntıları sonucu entübe edilerek ventilatörle izlendi.+2. Günde extübe edilen hastada solunum sıkıntılarının gerilediği görüldü.+16. Günde hasta nötrofil engrafmanı oldu.

Tartışma: Hastayla 24 saat beraber olan hemşirelerin iyi bir gözlemci olarak hastanın değişimlere verdiği tepkileri erken fark etmesi gerekir. Ç.Ö. isimli hastada yapmış olduğumuz değerlendirmeler doğrultusunda uyguladığımız hemşirelik bakımıyla hastanın minimal düzeyde zarar görmesini sağladık.

• Hastanın periferik kök hücre nakli boyunca vital bulguları 5 dk da bir ölçüldü.

• Koruyucu izolasyon önlemlerine dikkat edildi. (Sık el yıkama, tek kullanımlık eldiven,maske ve koruyucu önlük kullanıldı, enfeksiyonlu kişilerin uzak tutulması, steril yiyecek ve içecekler, paketli yiyeceklerin tek kullanımlık olması gibi durumlara özen gösterildi, hepa filtreli pozitif basınçlı tek kişilik odalar)

• Hasta monitorize takip edildi.Hasta bulantı kusma, baş ağrısı, abdominal kramp, diyare, hipotermi/hipertermi, hemoglobinüri, hipotansiyon/hipertansiyon, bradikardi/taşikardi yönünden sık takip edildi.

• Ağız günlük muayene edildi.Günde en az 4-6 kezsodyum bikarbonatla gargara yapıldı. Minimal değişiklikler kaydedildi.

• Hastanın bası yaralarının önlenmesi için yatak içi mobilizasyonu sağlandı.

• Tırnak çevresi ve dipleri günlük enfeksiyon açısından değerlendirildi.

• Hasta çarpma düşme gibi travmalardan korundu.

• Hastaya lavman,fitil kullanımı,rektal muayene uygulanmadı.

• Kateterden kan alınırken uygun aseptik teknik kullanıldı.

• Hastanın kateter bakımı hastane enfeksiyon kontrol komitesi yönetmeliğince yapıldı.

• Hastanın günlük deri muayenesi yapıldı.

• Hastanın aldığı-çıkardığı takibi (AÇT) sık aralıklarla takip edildi. Her AÇT

• yapıldığında santral venöz basınç ölçümü ve kilo takibi yapıldı.

• Günlük elektrolit ve kan gazı bakıldı,pulmoner ödem ve kalp yetersizliği açısından belirtileri takib edildi.

• Günlük gaita miktar,renk,mukus yönünden takip edildi

• Günlük kan şekeri takibi yapıldı.

• Ağrı yönetiminde doktor tarafından order edilen analjezikleri uygulamanın yanında nonfarmakolojik uygulamalar da yapıldı.

• Hasta ve hasta yakının geçirdiği zorlu süreci rahat ifade edebilmesi için sık iletişime geçildi. Psikolog desteği için öneride bulunuldu.

Kök Hücre Naklinde medikal tedavi kadar gözlem ve bakım iyileşme sürecinde önemli yer tutmaktadır. Sonuç olarak; yönetimi zor olan bu tip hastalarda hasta değerlendirmesi, takibi ve tedavisinde kanıta dayalı çalışmalarla harmanlanmış bakım rehberlerinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: KÖK HÜCRE,DMSO KOMPLİKASYONU

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-53 Referans Numarası: 456

BCR-ABL NEGATİF KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIĞI VE PORTAL VEN TROMBOZU OLAN HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Derviş Murat Akkurd[1,2], Handan Haydaroğlu Şahin[2], Metin Karakök[3], Murat Taner Gülşen[4], Gülper Nacarkahya[5], İlkay Doğan[6], Vahap Okan[2]

[1]Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı.
[4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı
[5]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Genetik Bölümü
[6]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı.

Giriş: Tromboembolik olaylar ve kardiyovasküler hastalıklar,KMPH hastalarında en sık görülen komplikasyonlardır ve bu popülasyonda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleridir.

Amaç: bcr-abl negatif kronik miyeloproliferatif hastalığı olan hastalarda PVT ile ilişkili klinik risk faktörlerini belirlemek.

Yöntem: 1 Ocak 2013 - Mart 2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi CMPD Kayıt Defteri'ne PVT(24) ve KMPH nedeniyle kayıtlı 50 hasta retrospektif incelendi. Tüm hastalar (n:50) KMPH'ya ve bilinen sitogenetik mutasyon durumuna (bcr abl) bakılmış olup negatif saptanmıştır. Portal ven trombozu olmayan ve KMPH'sı olan kontrol grubu(n:26), benzer yaş, cinsiyet, alt grup hastalık grubu, lökosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit ve benzeri kemik iliği fibröz skoruna sahip random seçilmiş gruptur.

Bulgular: PVT'si olan KMPH'lı hasta grubunda daha yüksek kardiyovasküler komorbidite, splenomegali ve jak2 durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Kardiyovasküler komorbidite, splenomegali, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri ve jak2 pozitifliği PVT'li KMPH grubunda kontrol grubuna göre daha sık gözlendi.

Sonuç: Portal ven trombozu olmayan KMPH ile karşılaştırıldığında, PVT ve KMPH'lı hastalarda daha yüksek kardiyovasküler komorbidite, splenomegali, daha yüksek LDH durumu ve jak2 pozitifliği saptadık.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloproliferatif hastalık, portal ven trombozu

		PVT olan KMPH hasta grubu(n=24) n (%)	PVT olmayan KMPH kontrol grubu (n=26) n (%)	p
Cinsiyet	Erkek	10 (41,67)	11 (42,31)	0,963
	Kadın	14 (58,33)	15 (57,69)	
Komorbidite	Yok	18 (75)	26 (100)	0,007*
	Var	6 (25)	0 (0)	
Splenomegali	Var	21 (87,5)	6 (23,08)	0,001*
	Yok	3 (12,5)	20 (76,92)	
Jak2	Pozitif	22 (91,67)	8 (30,77)	0,001*
	Negatif	2 (8,33)	18 (69,23)	
Kemik iliği fibrozis oranı	yok	3 (12,5)	3 (11,54)	0,855
	1/4	9 (37,5)	8 (30,77)	
	bilinmiyor	12 (50)	15 (57,69)	

*p<0,05

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-54 Referans Numarası: 457

ALL TANILI HASTADA NADİR BİR KOMPLİKASYON İNVAJİNASYON

Ayşe Şimşek[1], Hüseyin Tokgöz[1], Öznur Kademli[1], Havva Parlatan Özbülüç[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Lökositleri oluşturan hücrelerden lenfositler, kemik iliğinde bu serinin genç hücreleri olan lenfoblastlardan meydana gelirler. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) lenfoblastların anormal bir şekilde kontrolsüz ve aşırı çoğalmasından oluşur. ALL çocukluk dönemi lösemilerinin %80 inden sorumludur, 3-7 yaşları arasında sıktır. İntussusepsiyon, bağırsağın bir segmentinin daha distal bir segment içinde invajinasyonudur. Bebeklerde bağırsak tıkanıklığının en sık nedenidir ve genellikle 4 ila 10 ay arasında görülür. En sık intussusepsiyon ileosekal kapaktan çekuma invajinasyon yapan ileumu içerir.

Vaka: Daha önce bilinen hastalığı olamayan 7 yaş erkek hasta B ALL yüksek risk tanısının 7. ayında 2. HR1 bloğu sonrasında ateş ve karın ağrısı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede batın sağ üst ve alt kadranda hassasiyet mevcuttu. Defans ve rebound yok. Barsak sesleri normoaktifti. Karaciğer ve dalak ele gelmiyordu. WBC: 670 ANS: 130 HGB: 12,1 PLT: 89.000 idi. K: 4,7 CRP: 77 hastaya febril nötropeniye uygun olarak antibiyoterapi düzenlendi. Hastanın takibinde kolik tarzda şiddetli karın ağrısı oldu. Bir kez kusması olan hastanın gaita çıkışı vardı. Hastanın tekrarlayan muayenelerinde sağ alt ve üst kadranda yaygın hassasiyeti mevcuttu. Tekrarlayan ayakta direkt batın grafilerinde hava sıvı seviyesi görülmedi. Batın USG'de apendix çapı 5,5 mm idi, onun dışında herhangi patolojik bir bulgu yoktu. Ağrısının ısrarcı devam etmesi ve çilek jölesi şeklinde gaita çıkışı olması nedeniyle batın BT çekildi. Çekum, ileum ve apendix çıkan kolon içerisine invajine olmuştur. İnvajinasyon hepatik flexuraya kadar devam etmektedir ve yaklaşık 7-8 cm'lik kesimi etkilemektedir. İloçekal invajinasyon lehine değerlendirildi. Transfüzyonla kan değerleri güvenli aralığa getirilen hasta çocuk cerrahi tarafından opere edildi. Operasyon sırasında manuel redüksiyon yapıldı, barsaklarda iskemi görülmedi, hastanın ağır nötropenisi olması nedeniyle de rezeksiyondan kaçınıldı. Takiplerinde herhangi bir sıkıntı yaşanmayan hasta postop 5. Günde taburcu edildi.

Tartışma: ALL tedavisi sırasında birçok komplikasyon gelişmekte ve zaman zaman cerrahi gerektirmektedir. İnvajinasyonun genel kabul gören müdahale rezeksiyon ve anostomoz olmasına rağmen hastanın ağır nötropenik olması nedeniyle manuel redüksiyon uygulanmasına karar verilmiş, morbiditeye olumlu yönde etkisi olduğu düşüncesindeyiz

Anahtar kelimeler: ALL, İnvajinasyon, Komplikasyon

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-55 Referans Numarası: 245

İNDOLENT LENFOMA HASTALARINDA CONUT SKORUNUN FAYDASI

Mesut Tığlıoğlu[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[2], Abdüklerim Yıldız[3], Pınar Tığlıoğlu[1], Fatma Yılmaz[2], Merih Reis Aras[2], Murat Albayrak[2]

[1]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
[3]Hitit Üniversitesi

Giriş: İndolan Hodgkin dışı lenfoma (iNHL) terimi, yavaş büyüyen, yayılma eğilimi zayıf ve hafif semptomları olan ve tüm lenfomaların üçte birinden daha sık görülen lenfoma grubu olarak tanımlanabilir. iNHL'de tedavi kriterlerindeki belirsizlikler gibi prognostik kriterler de net ve kesin olarak ortaya konulamamıştır. Kontrollü Beslenme Durumu (CONUT) skoru sadece malnütrisyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda diffüz büyük B hücreli lenfoma dahil birçok kronik veya malign hastalıkta prognoz belirtecidir. Bu çalışmadaki amacımız, iNHL hastalarında CONUT skorunun prediktif ve prognostik önemini araştırmaktır.

Yöntem: iNHL'li 109 hasta geriye dönük olarak incelendi. CONUT skoru, serum albümin değeri, toplam kolesterol ve lenfosit sayılarına göre hesaplandı. Tedavi endikasyonu olan ve tedavisiz takip edilen hastaların CONUT skorları karşılaştırıldı. Tedavi sonrası nüks gelişen hastalar ile remisyonda izlenen hastalar arasında aynı analiz yapıldı. Tüm hastaların sağkalım analizleri de yapıldı ve sağkalım ile CONUT skor ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışma popülasyonu 109 hastadan oluşuyordu. Medyan CONUT skoru (2'ye 1; p=0.014), tedaviye ihtiyacı olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulundu. Regresyon modelinde CONUT puanı >5 (HR:7.73; p=0.017) olması, nüksü öngören bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Tüm popülasyonda CONUT puanının >2 olması %53.9 duyarlılık ve %68.7 özgüllük ile mortalite riskini öngördüğü belirlendi (AUC±SE=0.639±0.07; +PV= %35; -PV=82.6; p=0.034)

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonucu, CONUT skorunun iNHL'li hastalar için prediktif ve prognostik bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Basit, düşük bütçeli, pratik, hesaplanması kolay prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin geliştirilmesi sadece hastalığın zaman içindeki seyrini belirlemek için değil, özellikle tanı sonrası takip, tedavi kararı ve tedavi sonrası stratejiler için de kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: İndolan lenfomalar, CONUT skoru, prognoz, sağkalım

Kaynaklar

1. Mugnaini, E.N. and N. Ghosh, Lymphoma. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2016. 43(4): p. 661-675.
2. de Leval, L. and E.S. Jaffe, Lymphoma classification. The Cancer Journal, 2020. 26(3): p. 176-185.
3. Gribben, J.G., How I treat indolent lymphoma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2007. 109(11): p. 4617-4626.
4. Luan, C., et al., Prognostic nutritional index and the prognosis of diffuse large b-cell lymphoma: a meta-analysis. Cancer Cell International, 2020. 20(1): p. 1-8.
5. ÇAĞLIYAN, G.A., et al., Is CONUT score a prognostic index in patients with diffuse large cell lymphoma? Turkish Journal of Medical Sciences, 2021. 51(4): p. 2112-2119.
6. Lumish, M., et al., How we treat mature B-cell neoplasms (indolent B-cell lymphomas). Journal of Hematology & Oncology, 2021. 14(1): p. 1-19.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-56 Referans Numarası: 305

ÇOCUK KİT ÜNİTESİ BEHÇET + AML TANILI HASTADA HEMŞİRELİK TEDAVİ VE BAKIMI: OLGU SUNUMU

Şerif Öner Aydın[1]

[1]Marmara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AML tanılı hastada ağır tedavi protokolü sonrası hastalık sürecinin değerlendirilmesi ve başarılı sonuç için tıbbi tedavi ile birlikte hemşirelik bakımının önemini vurgulamaktır. Case: Behçet hastalığıyla takip edilen ve Aralık 2020 tarihinden itibaren AML tanısı ile izlenen 15 yaşında kız hastaya 10.05.2021 tarihinde hAM protokolü verildi. Bu protokol Cytarabine IT, 6 doz Cytarabine(2000 mg/m2/gün), 2 doz Mitoxantrone(10 mg/m2/gün), 2 doz dexrazoxane(500mg/m2) ile gerekli zamanlarda destek tedavisi içermekteydi. Bulgular: hAM protokolü sonrası ağır nötropeni,trombositopeni ve anemi ile takip edilen hastanın 15.05.2021 tarihinde dirençli ateşleri başladı. Bu süreçte kutisleri ve ciltte kuruluğu gözlenen hastanın kapiller dolum zamanı uzamaya başlamış, hasta sepsis açısından yakın takibe alınmıştır. 17.05.2021 tarihi alınan kateter kültüründe Saprochaete Clavata isimli maya mantarı üremesi bildirilmiş, akabinde ciltte döküntüleri de başlamıştır. Solunum sıkıntısı başlamasıyla çekilen toraks BT sinde akciğerlerinde de mantar enfeksiyonuyla uyumlu beyazlama görülen hastanın kateteri çıkarılıp antibiyotik tedavisi düzenlenerek yakın takibe devam edilmiştir. 19.05.2021 tarihinde 250mg/kg dan 3 gün boyunca pentaglobulin verilmiş, 21.05.2021 tarihinden itibaren 8 gün boyunca hastaya granülosit süspansiyonu verilmiş, kan değerleri sıklıkla takip edilerek anemi ve trombositopeniye karşı eritrosit ve trombosit desteği de sağlanmıştır. Batında asit biriken hastada sık fiziksel muayene ve sıvı kısıtlaması yapılmıştır. Kan gazı takibinde CO2 seviyesi de yükselen, ayrıca takipneleri ve çekilmeleri olan hasta 24.05.2021 tarihinde vapoterm cihazıyla takip edilmeye başlanmış, 1mg/kg/gün ile steroid tedavisine başlanmış ve perikardiyal efüzyonu olan hastaya göğüs tüpü takılmıştır. Verilen destek tedavisiyle nötropeniden çıkmaya başlayan hastanın 26.05.2021 tarihinde periferik kan kültürü üremesiz gelmiş hasta febril nötropeniden çıkmıştır. 30.05.2021 tarihinde hasta vapoterm cihazından da ayrılarak 5lt/dk ile oksijen maskesiyle takip edilmeye başlanmış, 31.05.2021 tarihinde de efüzyon görülmeyen hastadan göğüs tüpü çıkarılmıştır. 01.06.2021 tarihi itibariyle nötropeniden çıkan hastanın genel durumu iyi olup mobilizasyonu sağlanmaya başlanmış ve allojenik kök hücre nakli için hazırlıklarına başlanmıştır. Tartışma: Çocuk hematoloji ve onkoloji hastalarında hemşirelerin hastaların durumuna yönelik yapacağı değerlendirmeler tedavi ve bakımı yönlendirmede, etkinliğini değerlendirmede oldukça önemlidir.Hastanın sürekli en yakınında olan hemşirelerin iyi bir gözlemci olarak hastanın değişimlere verdiği tepkileri erken fark etmesi gerekir. S.K isimli hastanın mortalitesi %80 iken tedavinin yanında yapmış olduğumuz değerlendirmeler doğrultusunda uyguladığımız hemşirelik bakımıyla hastanın minimal düzeyde zarar görmesini sağladık. Sonuç: Bu dönemde, tedavi kadar hemşirelik bakımı da hastanın yönetimi açısından hayati bir öneme sahiptir. Verilen bakım yeterli görülmüş olsa da standart bir bakım protokolünün gerekliliği görülmüştür. AML tanılı hastaların tedavi kadar hemşirelik gözlem ve bakımı iyileşme sürecinde önemli yer tutmaktadır. Sonuç olarak; yönetimi zor olan bu tip hastalarda hasta değerlendirmesi, takibi ve tedavisinde kanıta dayalı çalışmalarla harmanlanmış bakım rehberlerinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Behçet, Aml, Saprochaete Clavata,Maya mantarı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-57 Referans Numarası: 306

HEMOSİDEROZİS İÇİN ÇİFTE DARBE: TALASEMİ VE HEREDİTER HEMOKROMATOZİS BİRLİKTELİĞİ

Pınar Tığlıoğlu[1], Mesut Tığlıoğlu[1]

[1]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Organizma için yapısal ve fonksiyonel hayati rolü bulunan demirin, vücutta birikimi doku ve organlar üzerinde toksik etkiler oluşturmaktadır. Vücutta demir atılımını sağlayan fizyolojik bir mekanizma yoktur, miktarı barsaklardan hepsidin üzerinden demir emilimi ile düzenlenir. Demir birikimine demir emiliminde artış ile karakterize herediter hemokromatozis (HH) gibi kalıtsal hastalıklar, kan transfüzyonları veya hepsidin mekanizmasının bozulduğu durumlar yol açabilir. Bu hastalıkların en ciddi komplikasyonu ise serbest demir toksisitesine bağlı organ disfonksiyonudur. En sık karaciğerde demir birikimi görülmekte, kardiyak birikim ise mortalite riskini arttırmaktadır. Tedavide demir atılımı amaçlanır ve ferritin düzeylerinin 500 mg/dl altına indirilmesi hedeflenir. Bizde bu olgu sunumunda hepsidin baskılanması ile barsaktan demir artşına neden olan transfüzyon bağımsız talasemi ve yine HFE genindeki muttasyonlar nedeni ile demirin aşırı emilimi ile karakterize kalıtsal bir demir metabolizma bozukluğu olan HH tanılı hastamızı paylaşmak istedik.

Olgu Sunumu: 22 yaşında mülteci hasta, tarafımıza lökositoz nedeni ile yönlendirildi. Öyküsü derinleştirildiğinde, 1 yaşından 5 yaşına kadar 3 ayda 1 kez derin anemi nedeni ile kan transfüzyonu yapıldığı, 5 yaşında splenektomi yapıldığı (hasta nedenini bilmiyor), splenektomi sonrasında da kan transfüzyonu almadığını beyan etti. Kardeşi olmayan hastanın aile öyküsünde herhangi bir özellik yoktu. Bakılan tetkiklerinde hemogramda lökosit: $20x10^3$ / mm^3, nötrofil: $14x10^3$ / mm^3, monosit: $4x10^3$ / mm^3, hemoglobin:10.7 gr/dl saptandı. Periferik yaymada polikromazi, çekirdekli eritrositler, normoblastlar, hedef hücreler izlendi; atipik hücre saptanmadı. Biyokimya değerlerinde hafif indirekt billuribin ve transaminaz yüksekliği mevcuttu. Periferik yayması ve hikayesi talasemi ile uyumlu olan hastaya hemoglobin elektroforezi yapıldı: HbF:%88, HbA2:%5, HbA:%6 saptandı. Yapılan HBB gen dizi analizinde 'IVS II-1 G>A' varyantı saptandı: Beta-sıfır varyantı olarak sınıflandırılan bu varyant homozigot olarak tespit edildiğinden hasta Beta Talasemi olarak değerlendirildi. Hastanın eritrosit replasmanı ihtiyacı yoktu ancak 17 yıldır kan transfüzyonu yapılmamasına rağmen ferrtin düzeyi 6300 gelince demir birikimi ile ilişkili HFE gen mutasyonu gönderildi ve heterozigot HFE mutasyonu saptandı. Hastada β-talasemiye herediter hemokromatozis eşlik etmekteydi. Kardiyak ve karaciğer demir birikimi için T2* MRG yapıldı ve myokardda hafif-orta, karaciğerde ciddi demir birikimi saptandı. Flebotomi için uygun olmayan hastaya agresif demir şelasyonuna başlanan hastanın ferritin değeri 800 mg/dl'ye kadar düşürüldü.

Tartışma: Transfüzyon bağımlı talasemi major hastalarında kronik transfüzyonlarla gelen demir yükü nedeni ile demir birikimi kaçınılmazdır. Transfüzyon bağımlı olmayan talasemide de demir birikiminin olduğu gösterilmiş, aşırı demir yükünün ise eritoid hiperplazi ve inefektif eritropoeze sekonder hepsidin supresyonu nedeni ile bağırsaktan artan demir emilimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda demir birikimine bağlı organ toksisitesine transfüzyon bağımlı talasemi hastalarına göre daha az rastlanır. Bizim hastamızda saptanan ciddi karaciğer ve orta düzeyde myokard demir birikiminde, eşlik eden HH tanısının büyük rolü olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: demir birikimi, hemokromatozis, talasemi

Kaynaklar

Galanello, R., & Origa, R. (2010). Beta-thalassemia. Orphanet journal of rare diseases, 5(1), 1-15.

Taher, A. T., & Saliba, A. N. (2017). Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book, 2017(1), 265-271.

Taher, A. T., Musallam, K. M., Karimi, M., El-Beshlawy, A., Belhoul, K., Daar, S.,... & Cappellini, M. D. (2010). Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 115(10), 1886-1892.

ALBAYRAK, O., & ÇÜRÜK, M. A. Hemokromatozis. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 18(4), 268-275.

GÖRAL, V. Herediter Hemokromatozis-2020.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-58 Referans Numarası: 120

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE YENİ PROGNOSTİK SKORLAMA SİSTEMİ: SAMATYA-ALL SKORU

Tahir Alper Cinli[1], İstemi Serin[1], Derya Sönmez[2], Bağnu Orhan[2], Huriye Serin[2], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin kemik iliği, periferik kan ve diğer organlardaki anormal proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. ALL genç yaşta görülen bir hastalık olarak tanımlansa da erişkin lösemilerin %20'sini oluşturur. Down sendromu, Li Fraumeni, nörofibromatozis ve Fanconi anemisi gibi kalıtsal hastalıklar ALL için önemli predispozan genetik durumlardır ve risk faktörleri tanımlanmıştır. Son yıllarda tedavi yanıtı ve sağkalım konusunda kaydedilen önemli ilerlemeler sayesinde, özellikle minimal rezidüel hastalık takibi ve yeni tedavi seçenekleri ile ALL'nin yakın gelecekte daha da avantajlı bir malignite haline gelmesi beklenmektedir. Hematolojik malignitelerin prognoz tahmininde tanımlanmış olan laboratuvar, klinik ve genetik faktörlerin yanı sıra akış sitometrik özelliklerin de rol oynadığı görülmektedir. B-ALL hastalarında CD34 ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüş; CD5, CD7, CD117 ve >%90 CD45 pozitifliği de negatif prognostik göstergeler olarak bulunmuştur. Çalışmamızda B-ALL hastalarında daha önce tanımlanmış klinik faktörler ile akım sitometrik özellikleri birleştirerek, indüksiyona yanıt ve sağkalımın tahmininde kullanılabilecek bir skorlama sistemi geliştirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Ocak 2010-Ocak 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde tanı ve takibi yapılan ve indüksiyon alan hastalar dahil edildi. İndüksiyon rejimi olarak Hyper-CVAD (hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon, yüksek doz metotreksat ve sitarabin ile dönüşümlü olarak) kullanıldı. Hastaların tanı anındaki özelliklerine göre risk sınıflama sistemi dikkate alınarak risk skorları belirlendi. Başlangıç özellikleri ve risk skorlama sistemine göre aldıkları puanlar kayıt altına alınarak hem indüksiyona yanıt hem de sağkalım açısından analizler yapıldı.

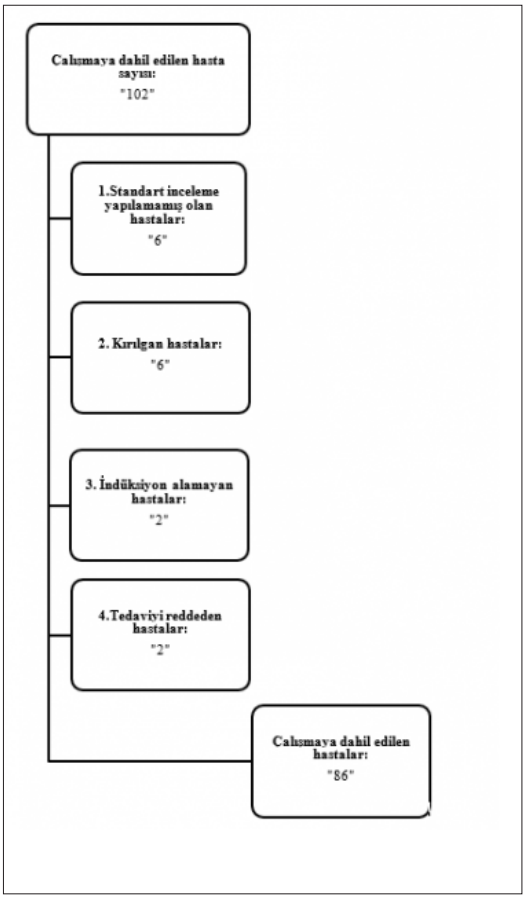
Sonuçlar: Hastaların hesaplanan risk puanının sağkalıma etkisini incelemek için yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi (p>0.05). İndüksiyon yanıtına etkisini incelemek için yapılan istatistiksel analizde, tam yanıt vermeyen hastalarda risk puanının (3,35) daha yüksek olduğu görüldü (p=0.019). ROC analizine göre hesaplanan risk skoru sağkalımı öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir faktör değilken (p>0.05), indüksiyona yanıt için anlamlı bir faktör olarak bulundu (p<0.05). İndüksiyona yanıt için cut-off değeri 2,5 olarak belirlenmiş, buna göre duyarlılık %65.2 ve özgüllük %63.3 olarak hesaplanmıştır. Risk skoru ≥ 2.5 olan hastaların medyan genel sağkalımının, risk skoru <2.5 olanlara göre (<2.5 için 17 ay, aralık:1-162; ≥ 2.5 için 10 ay, aralık: 1-84; p=0.035) anlamlı olarak daha kısa olduğu bulundu. İndüksiyon yanıtı tam olmayan hastalarda cut-off değeri olan 2,5 için sağkalım eğrileri arasında anlamlı fark bulunmazken, mortalitesi olan hastalarda anlamlı fark gözlendi ve riskli hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha kısaydı.

Tartışma ve sonuç: Sonuç olarak, çalışmamızda B-ALL hastalarında yeni bir prognostik skorlama sistemi geliştirmeyi amaçladık. Yanıt vermeyen hasta alt grubunda risk puanının daha yüksek olduğu, indüksiyona yanıt için 2,5 cut-off değeri için duyarlılığın %65,2 ve özgüllüğünün %63,3 olduğu; genel sağkalımın yüksek risk skoru olan hastalarda daha kısa olduğu bulundu. Risk skor sisteminin daha geniş hasta popülasyonlarında değerlendirilmesi daha uygun olacaktır; akış sitometrinin klinik prognostik skorlama sistemlerine eklenmesi oldukça olumlu sonuçlar ortaya koymaktadır.

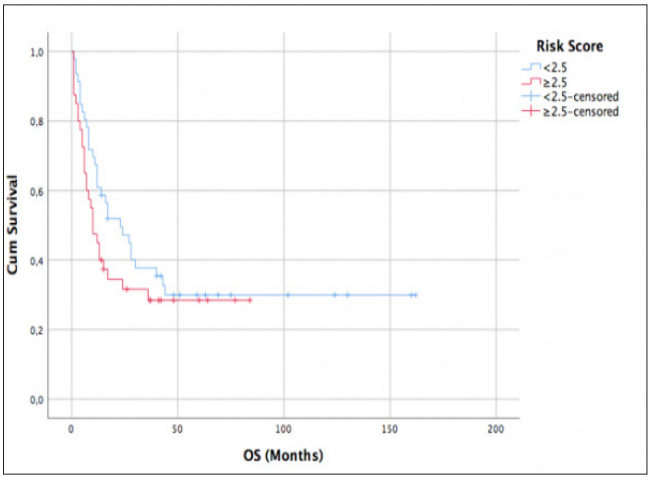
Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, merkezi sinir sistemi tutulumu, lenfosit, prognoz

Kaynaklar

1. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc. 2005 Nov;80(11):1517-27. doi: 10.4065/80.11.1517.
2. Esparza SD, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--acute lymphoblastic leukemia. MedGenMed. 2005 Mar 7;7(1):23.
3. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, DeAngelo DJ, Dinner S, Fathi AT, Gauthier J, Jain N, Kirby S, Liedtke M, Litzow M, Logan A, Luger S, Maness LJ, Massaro S, Mattison RJ, May W, Oluwole O, Park J, Przespolewski A, Rangaraju S, Rubnitz JE, Uy GL, Vusirikala M, Wieduwilt M, Lynn B, Berardi RA, Freedman-Cass DA, Campbell M. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Sep 20;19(9):1079-1109. doi: 10.6004/jnccn.2021.0042.
4. Riva G, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, Forghieri F, Lusenti B, Barozzi P, Lagreca I, Fiorcari S, Martinelli S, Maffei R, Marasca R, Potenza L, Comoli P, Manfredini R, Tagliafico E, Trenti T, Luppi M. Multiparametric Flow Cytometry for MRD Monitoring in Hematologic Malignancies: Clinical Applications and New Challenges. Cancers (Basel). 2021 Sep 12;13(18):4582. doi: 10.3390/cancers13184582.
5. Gökbuget N. MRD in adult Ph/BCR-ABL-negative ALL: how best to eradicate? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 Dec 10;2021(1):718-725. doi: 10.1182/hematology.2021000224.



Şekil 1. Hasta akış şeması



Şekil 3. Hastaların sağkalım analizi: Risk skoru <2,5 ve ≥2,5 olan hastaların karşılaştırılması

Tablo 1. Risk skorlama sistemi

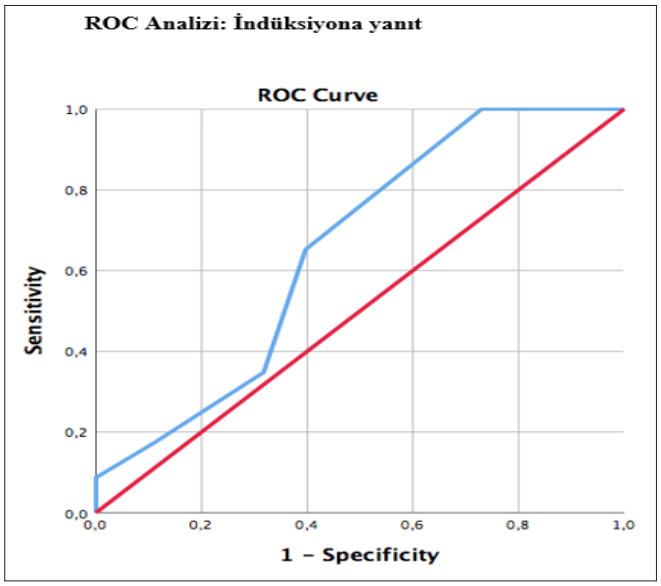
Yaş	
	<35 = 0
	≥55 = 1
	≥70 = 2
Başlangıç lenfosit	
	<30.000 = 0
	≥30.000 = 1
Subtip	
	Pro B = 1
	Pre B = 1
Ekstramedüller hastalık	
	(-) = 0
	(+) = 1
Tümör lizis varlığı	
	(-) = 0
	(+) = 1
Genetik risk analizi	
	İyi = 0
	Kötü = 1
Tam yanıta kadar geçen süre	
	<4 hafta = 0
	≥4 hafta = 1
Akış sitometri bulguları	
	CD 5 (+) = 1
	CD7 (+) = 1
	CD117 (+) = 1
	CD45 >90% (+) = 1

Tablo 2. Risk skorunun indüksiyon cevabına etkisi

Hastaların hesaplanan risk puanının indüksiyona cevaba etkisi

	Komplet		Non-komplet		p
	Medyan	Ortalama±SD.	Medyan	Ortalama±SD.	
Risk skoru	2	2.48±1.49	3	3.35±1.5	0.019*

*p<0.05 anlamlı fark; bağımsız gruplar t / Mann Whitney



Şekil 2. İndüksiyona yanıt: ROC analizi

Tablo 3. Sağkalım analizi

2.5 kesme değerine göre sağkalım analizi

		<2.5			≥2.5		p
		Min-Maks (Medyan)	Ortalama		Min-Maks (Medyan)	Ortalama	
OS		1-162 (17)	35.35±40.93		1-84 (10)	19.53±21.85	0.035
	Risk skoru	Estimate	se.	95% CI Alt	95% CI Üst	Log Rank	Breslow	Taro-ne-Ware
İndüksiyona yanıt	<2.5	23,0	7,04	9,18	36,81			
	≥2.5	10,0	2,36	5,35	14,64	0,228	0,088	0,130
	Total	14,0	2,25	9,58	18,41			
Son durum	<2.5	124,8	12,32	100,60	148,93			
	≥2.5	48,5	6,95	34,85	62,13	0,019*	0,018*	0,016*
	Total	107,9	9,78	88,74	127,10			

Erişkin Akut Lösemiler

P-59 Referans Numarası: 249

HİPOMETİLLEYİCİ AJAN KULLANIMINDA ENFEKSİYON

Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Aytuğ Umut[2], Hüseyin İflazoğlu [2], Ufuk Demirci[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü

Giriş: Hipometilleyici ajan (HMA) kullanımı ve enfeksiyon riski konusunda kısıtlı ve birbirinden farklı yorumlar bulunsa da randomize kontrollü çalışmalarda HMA'lar ile gelişen enfeksiyon sıklığı düşük ifade edilmekteyken gerçek yaşam verilerinde %50'nin üzerinde olduğu çalışmalar mevcuttur. Biz de çalışmamızda mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunan enfeksiyonun yüksek riskli myelodisplastik sendrom (MDS), akut myeloid lösemi (AML) ve kronik myelomonositik lösemi (KMML) tip 1 ve 2 tanısıyla HMA kullanmış olan hastalarda sıklığını, predispozan faktörlerini, mortalite oranını incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında yüksek risk MDS, AML veya KMML tanısı ile birbirini takip eden en az 2 kurs HMA tedavisi almış hastalar dahil edildi. Hekimin seçimine göre azasitidin 75 mg/m^2, iv, 7 gün süresince, desitabin 20 mg/m^2, iv, 5 gün süresince 28 günlük sikluslar şeklinde uygulanmıştı.

Sonuçlar: 43 hasta ve toplam 173 hipometilleyici ajan kullanılmış olan tedavi siklusu incelendi. Azasitidin alan 32 hasta (137 siklus), desitabin alan 11 hasta (36 siklus) mevcuttu. Ortalama siklus sayısı azasitidin için 4.27, desitabin için 3.27 idi. 20 (%46.5) hasta AML, 20 (%46.5) hasta yüksek risk MDS, 3 hasta KMML tanılıydı. 173 siklusun 38'inde (%21.9) enfeksiyon olayı görüldü. İlk 5 siklusta görülen enfeksiyon oranları sırasıyla; 14 (%36.8), 9 (%23.7), 9 (%23.7), 4 (%10.5) ve 2 (%5.3) şeklindeydi. Enfeksiyon odağı dağılımı; 23'ünde solunum sistemi, 4 'ünde deri-yumuşak doku, 2'sinde gastrointestinal sistem, 1'inde üriner sistem, 4 'ünde odağı bilinmeyen ve herbirinden birer tane solunum sistemine eşlik eden kardiyovasküler, üriner, cilt ve gastrointestinal sistem kaynaklıydı. %86.9 (33 siklus) bakteriyel, %10.5 (4 siklus) fungal ve bakteriyel ve 1 siklusta viral enfeksiyon ile karşılaşıldı. 36 siklusta grade 3, 2 siklusta grade 4 düzeyinde enfeksiyon ve eşlik eden 4 fungal enfeksiyondan 3'ü 'olası', biri 'kanıtlı' olarak tanımlandı. Enfeksiyon olan ve olmayan sikluslar karşılaştırıldığında enfeksiyonla karşılaşılan siklusların başlangıç Hb düzeyi daha düşük, CRP düzeyi daha yüksek iken siklus boyunca artmış eritrosit ve trombosit süspansiyonu ihtiyacı olduğu görüldü ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla 0.002, 0.012, 0.000 ve 0.001). HMA arasında enfeksiyon açısından fark saptanmadı (Tablo 1). Lojistik regresyon analizinde ise >4 siklus sayısı, daha yüksek trombosit sayısı enfeksiyona karşı koruyucu, >6 Charlson komorbidite indeksi (CCI) ise enfeksiyon riskini artırdığı görüldü (p değerleri sırasıyla 0.026, 0.001, 0.005). Çalışma süresince enfeksiyon görülmeyen grupta mortalite oranı %8.9 iken görülenlerde bu oran %28.9 idi. Kaplan Meier analizinde toplam median sağkalım 61 gün, enfekte

sikluslarda median 47 gün, enfeksiyon olmayan sikluslarda 79 gündü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p değeri 0.004).

Tartışma: Düşük trombosit sayısı ve CCI >6 olan olgularda mortaliteyi de artıran enfeksiyon konusunda daha yakın takip ve enfeksiyon profilaksisi önerilebileceğini ve siklus başlangıç CRP ve Hb seviyelerinin bir önceki siklus ile karşılaştırmanın faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Azasitidin, Desitabin, Enfeksiyon, Presidpozan faktörler, Mortalite

Kaynaklar

Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10: 223–232.

Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 2006; 24:3895-903.

Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high- risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study. Am J Hematol 2013; 88:130-4.

Schuck A, Goette M, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment. Ann Hematol 2017; 96:1097-104

Tablo 1. Enfeksiyon olan ve olmayan siklusların karşılaştırması

	Enfekte (38 siklus)	*Non-enfekte (135 siklus)*	*P değeri*
Cinsiyet (kadın/erkek)	%44.7/%55.3	%37/%63	0.389
Yaş (ortalama ± std dev.)	72.18 ± 9.06	71.66 ± 10.17	0.781
Tanı	Yüksek risk MDS, KMML: %47.4 AML: %52.6	Yüksek risk MDS, KMML: %60 AML: %40	0.184
ECOG performans skoru	0-2: %92.1 3-4: %7.9	0-2: %100	0.100
CCI	6.32 ± 1.80	6.07 ± 1.89	0.600
Hb değeri (g/dL) (ortalama ± std dev.)	8.10 ± 0.92	9.13 ± 1.94	0.002
Trombosit değeri (/mm^3) (ortalama ± std dev.)	134.313 ± 362.897	129.417 144.964	0.067
Nötrofil sayısı (/mm^3) (ortalama ± std dev.)	4702 ± 11245	3665 6303	0.262
CRP (mg/dL) (ortalama ± std dev.)	4.54 ± 4.28	4.11 ± 6.32	0.012
Trombosit süsp. transfüzyonu (ortalama ± std dev.)	3.92 ± 9.55	1.20 3.82	0.001
Eritrosit süsp. transfüzyonu (ortalama ± std dev.)	3.87 ± 3.70	1.42 2.40	0.000
HMA	Azasitidin: %81.6 Desitabin: %18.4	Azasitidin: %78.5 Desitabin: %21.5	0.681

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-60 Referans Numarası: 460

LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA PORT KATATERE ERİŞİMDE HEMŞİRELİK GİRİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Nazmi Kanad[1], Gülçin Özalp Gerçeker[2], Yeter Düzenli Kar[3], Nilgün Eroğlu[3]

[1]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalite Yönetim Birimi*
[2]*İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı*
[3]*Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*

Amaç: Bu çalışma çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde hemşireler tarafından port katatere erişim girişimlerini kontrol listeleriyle gözlemsel olarak değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, kesitsel ve katılımcı olmayan yapılandırılmış bir gözlem tasarımı kullanılarak yapılmıştır. Araştırmanın örneklemini 01 Mart-01 Nisan 2022 tarihleri arasında Türkiye'nin Batı'sında bir Üniversite hastanesinde yer alan Çocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniği, Pediatrik KİT ünitesi ve ayaktan Pediatrik Kemoterapi ünitesinde görev yapan 19 hemşire oluşturmuştur.

Bulgular: Araştırmada verilerin toplanmasında hemşirelere ait demografik bilgileri içeren hemşire bilgi formu ve kontrol listeleri (*Port Kateter Çıkış Yeri Bakımı, Port Kateterden İlaç Uygulama, Port Katetere İnfüzyon Cihazının Bağlanması/ Değiştirilmesi, Port Kateterden Kan Alma, Port Kateter İğnesinin Takılması, Port Kateter İğnesinin Çıkarılması)* kullanılmıştır. Araştırmaya katılmaya kabul eden hemşirelerin demografik bilgileri kaydedilmiştir. Her hemşire ile hafta içi 08.30-16.30 saatleri arasında araştırmada kullanılan kontrol listeleri aracılığıyla araştırmacı ve sorumlu hemşire tarafından iki kez gözlemlenmiştir. Etik kurul izni ve kurum izni alınmış olup, araştırmaya dahil edilen hemşirelerden yazılı onam alınmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, sayılar ve yüzdeler kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya katılan hemşirelerin %63.2'si 22-27 yaş aralığında ve kadın olup, %73.7'si çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde çalışmaktadır. Port katetere erişimde hemşirelik girişimlerini değerlendirmek için 6 farklı kontrol listesi kullanılarak 19 hemşirenin toplam 76 gözlemi değerlendirilmiştir. Kontrol listelerindeki adımlardan doğru uygulanan basamakların sayısı 15 ila 18 arasında değişmekteydi. Basamaklarda yer alan maddelerden "hastanın başını kateterden uzak tarafa çevirmesini sağlama, steril eldiven giymeden önce el yıkama/dezenfektan kullanma, çıkış yerinin etrafını dairesel hareketlerle, merkezden dışa doğru 30 saniye boyunca silinmesi, işlemden sonra el yıkama, ilaç uygulama sonrası yıkama yapma, kateter hubunun ovalanarak silinmemesi, yıkamanın it-bırak şeklinde gönderilmemesi" gibi adımlarda eksiklik yapıldığı gözlemlenmiştir.

Sonuç: Port iğnesine erişim adımlarında ciddi eksikliklerin olduğu gözlemlenmiştir. Bu eksikliklerin giderilmesinde kontrol listelerinin kullanımı port ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinde etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: port kateter, hemşirelik, kontrol listesi, gözlem.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-61 Referans Numarası: 461

WALDENSTROM MAKROGLOBULİNEMİSİNE EŞLİK EDEN EDİNSEL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Meral Uluköylü Mengüç[1], Ebru Erdoğan[1], Siret Ratip[1], Ercüment Ovalı[2]

[1]*Acıbadem Altunizade Hastanesi,hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi*
[2]*Acıbadem Altunizade Hastanesi, Labcell*

Giriş: Waldenstrom makroglobulinemisi monoklonal immünglobulin M protein artışı işe seyreden WHO tarafından indolen bir non-Hodgkin lenfoma olarak sınıflandırılmış nadir bir B hücre lenfoproliferatif hastalığıdır. Klinik tablo heterojen seyir göstermekle birlikte hiperviskosite gibi semptom durumunda hızlı müdahale gerekmektedir.Edinsel trombotik trombositopenik purpura ise ADAMTS 13 antijenine karşı otoantikor gelişmesiyle karakterize tedavisiz kalınması durumunda fatal bir tablodur. Yıllık insidansı 1,5-6 /10 ^{6}'dır.B hücre hedefli tedaviler, plazmaferez gibi ortak tedavi modaliteleri kullanılmasına rağmen literatürde iki hastalığın birlikteliği raporlanmamıştır. Bu olgu sunumunda tedavi gerektiren bir Waldenstrom makroglobulinemisine superpoze olan edinsel TTP hastası raporlanacaktır.

Olgu: 64 Yaş kadın hasta 2015 yılında dış merkezde evre 4S B hastalıkla 8 kür R-CVP kemoterapisi almış.Ağustos 2017'ye kadar ilaçsız izlenen hastaya relaps nedeniyle BoRiD kemoterapisi 6 kür verilmiş.Tedavi sonrası polinöropati saptanan hasta sonrasında yine ilaçsız takip edilmiş. Haziran 2019'da yeniden tedavi endikasyonu gelişen hastaya merkezimizde R-Bendamustin kemoterapisi ve sonrasında otolog kemik iliği nakli önerilmiş.Otolog nakili kabul etmeyen hasta 6 kür R-Bendamustin sonrası izleme alındı.Haziran 2022'de anemi, SİE'de monoklonal Ig M Kappa band M proteininde artış ve progresif LAP nedeniyle ibrutinib başlanması planlandı.İbrutinib öncesi kardiyak değerlendirme sonuç beklenirken hasta Temmuz 2022'de acile konuşma bozukluğu, bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama şikayetiyle başvurdu.Nörolojik değerlendirmede belirgin patoloji saptanmayan hastanın başvuruda hemoglobin 7,7 g/dl,PLT: 11000/mm^3 olarak saptandı. Hastaya hiperviskozite öntanısıyla R-Bendamustin başlanması planlandı.Rituximab tedavisi sonrası bilinç durumunda geçici düzelme izlenen hastanın takibinde 1 kez ateşi oldu.Bendamustin 1. Doz sonrası nörolojik bulgularda kötüleşme, ajitasyon semptomları gelişen hastanın periferik yaymada yaygın şistositler saptanması üzerine hastadan ADAMTS -13 antijen ve antikor düzeyi için örnek alınarak hasta YBÜ'devredildi.YBÜ'de terapötik plazma aferezi başlanan hastanın ilk plazmaferez seansı sonrası nörolojik tablosu tamamen düzeldi.Plazmafereze

devam edilen hastanın ilerleyen günlerde ADAMTS-13 antijen düzeyi baskılanmış(0,176 IU/ml),ADAMTS-13 aktivite (< 0,072 IU/ml) azalmış ve ADAMTS-13 inhibitör düzeyi (40,9 U/ml)yüksek geldi.Trombositopenisi ve LDH düzeylerinde tedricen İyileşme görüldü.Rituksimab tedavisi haftalık olarak 4 haftaya tamamlandı. 4. Kür dozu bendamustinle birlikte uygulandı. Hasta halen ayaktan poliklinik takibine devam etmektedir.

Tartışma: Waldenstrom makroglobulinemisi tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşıl %3'ünü oluşturan nadir bir lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tedavi endikasyonu olan hastalarda kemoimmunoterapi,plazmaferez, Bruton tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Edinsel Trombotik trombositopenik purpura da yıllık insidansı 1,5-6 /1.000.000 olan nadir hastalıklardandır.Önceleri tanısı için klasik beşli semptomlar aransa da günümüzde trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi varlığında TTP açısından değerlendirme genel kabul görmüş yaklaşımdır.Hastamızda trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemiye ilave olarak nörolojik bulgular ve ateş gözlenmiştir, renal yetmezlik bulgusu saptanmamıştır.

Sonuç: Waldenstrom makroglobulinemisi ve TTP nadir görülen hematolojik tablolardır.Her iki hastalıkta da farklı mekanizmalarla oluşsa da nörolojik semptomların varlığı, anemi gibi ortak özellikler mevcuttur.Yine steroid, anti-CD20 tedaviler, plazmaferez gibi ortak tedavi yaklaşımları kullanılsa da fatal seyir gösteren TTP'nin erken tanınması ve plazmafereze aralıksız devam edilmesi hayati öneme sahiptir.Literatür taramamızda bu iki hastalığın birlikteliğine dair herhangi bir rapora ulaşılamamıştır

Anahtar kelimeler: Mikroanjiopatik hemolitik anemi, indolen lenfoma, trombositopeni,Ig M

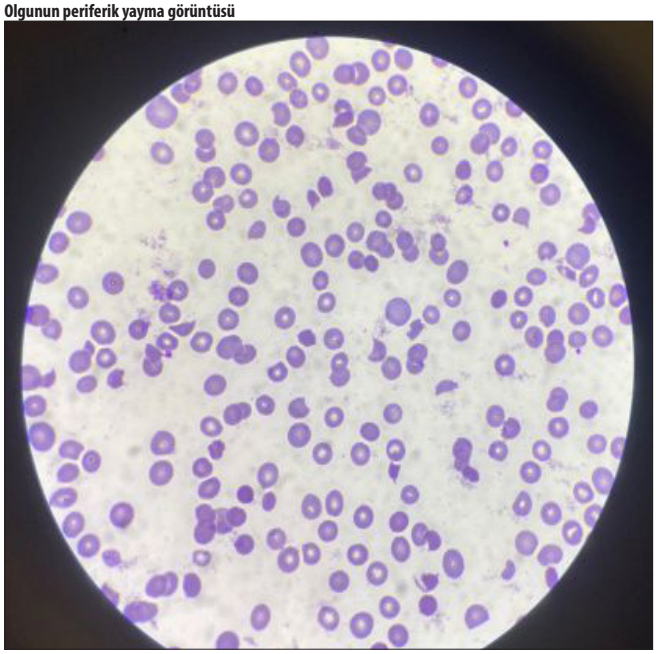
Kaynaklar

1. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., Vesely S.K., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. Blood Adv. 2017;1:590–600. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005124

2- Gayathri Ravi, Prashant Kapoor, Current approach to Waldenström Macroglobulinemia, Cancer Treatment and Research Communications, Volume 31,2022,100527

3- Sukumar, S.; Lämmle, B.; Cataland, S.R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. J. Clin. Med. 2021, 10, 536

Olgunun periferik yayma görüntüsü



P-62 Referans Numarası: 122

'KIRKKİLİT OTU' KULLANIMI SONRASI YDP GELİŞEN VE NÜKS TANISINI KEMİK İLİĞİ TUTULUMU İLE ALAN MİDE KANSERİ OLGUSU

Seda Yılmaz[1]

[1]Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya

Giriş ve Amaç: Remisyonda takip edilirken, bitkisel çay kullanımı sonrası ateş ve kemik ağrısı ile başvuran, nüks tanısını kemik iliği tutulumu ile alan bir mide kanseri olgusunu sunduk.

Olgu: Mide kanseri nedeniyle operasyon öyküsü olan ve son kemoterapisini 3 ay öncesinde alan, 1 ay öncesine kadar remisyonda takip edilen 48 yaşında erkek hasta, başvurusundan 20 gün öncesinde 1 hafta kadar halk arasında 'kırkkilit otu' olarak bilinen *Equisetum arvense* çayı kullanımı sonrası gelişen yaygın kemik ağrısı, ateş ve hematüri ile başvurdu (Resim-1). Çekilen tomografik incelemelerinde nüks saptanmayan, remisyonda olarak değerlendirilen hastanın tetkiklerinde pansitopeni mevcuttu. Periferik yaymasında trombositler 20.000/mm^3 ile uyumlu olup, lökoeritroblastik kan tablosu, nötrofillerde granül artışı, displastik normoblast, fragmente eritrosit izlendi. Hastaya kemik iliği aspirasyon biyopsisi yapıldı. Aspirasyonda myeloid ve eritroid hücre elemanlarında belirgin azalma, gruplar oluşturmuş ilik dışı hücrelerle beraber, nekrozu düşündüren görünüm izlendi (Resim-2). Patolojisi sitokeratin pozitif malign epitelyal tümör metastazı olarak sonuçlandı.

Sonuç: Solid tümörlerin de kemik iliğinde tutulum yaptığı bilinmektedir ve en sık metastaz yapan tümörler arasında mide kanseri de yer almaktadır. Ancak kemik iliğinden solid tümör tanısı veya nüksün kemik iliği biyopsisi ile konması oldukça nadir bir durumdur. Bitkisel ilaç kullanımı sonrasına denk gelmesi de olguyu daha ilginç hale getirdiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği infiltrasyonu, mide kanseri, pansitopeni

Kaynaklar

1. Krishnan C, George TI, Arber DA. Bone marrow metastases: a survey of nonhematologic metastases with immunohistochemical study of metastatic carcinomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2007; 15: 1–7.

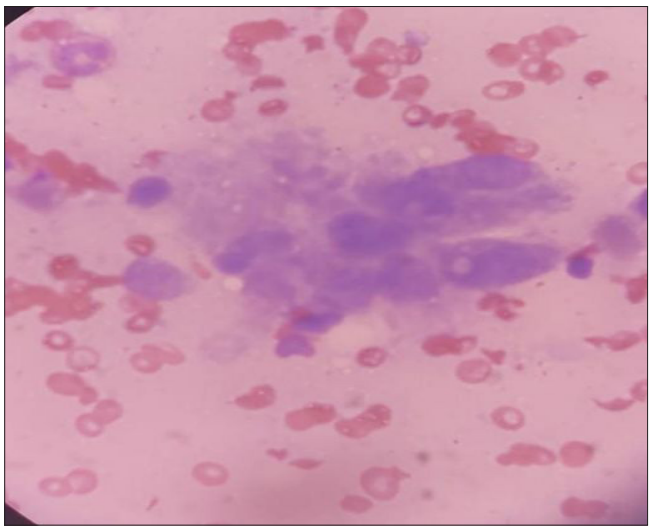
2. Sharma S, Murari M. Bone marrow involvement by metastatic solid tumors. Indian J Pathol Microbiol 2003; 46: 382–384.

3. Xiao L, Luxi S, Ying T, Yizhi L, Lingyun W, Quan P: Diagnosis of unknown nonhematological tumors by bone marrow biopsy: a retrospective analysis of 10,112 samples. J Cancer Res Clin Oncol. 2009, 135:687-93

4. https://avatars.mds.yandex.net/i?id=c18fc90bb4c7b55c94951db4c3ea6a48-3689421-images-thumbs&n=13



Resim 1. Equisetum arvense



Resim 2. Kemik iliği aspirasyonunda malign hücre grupları (X1000, immersiyon yağı).

negatif oldu. Profilaksi tedavisi FVIII ile değiştirildi. Hasta yaklaşık iki yıldır kanamasız olarak izlenmekte olup nörolojik sekel gelişmedi.

Tartışma: Hemofili hastalarında inhibitör gelişimi tedavinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Daha önce tedavi almamış ağır Hemofili A hastalarının yaklaşık 1/3'ünde inhibitör gelişmektedir. İnhibitör gelişimi; genetik ve tedavi ilişkili risk faktörleri olmak üzere multifaktöriyeldir. Akut kanamalarda aPCC ve rFVIIa gibi bypass edici ajanlar kullanılabilir. Her ikisinin de etkinlikleri %80 üzerinde bulunmuştur. Bazı hastalar bir ilaca diğerinden daha iyi yanıt verebilirler. Kanaması kontrol altına alınamayan hastalarda aPCC ve rFVIIa ardışık tedavinin etkin olabileceği literatürde bildirilmektedir. Buna göre aPCC 50Ü/kg 12 saatte bir ve aPCC'den 6 saat sonra olmak üzere rFVIIa 120mcg/kg 12 saatte bir kullanılabileceği belirtilmiştir. aPCC dozu 70Ü/kg 8 saatte bir ile rFVIIa 270mcg/kg tek doz aPCC'den 6 saat sonra ya da 170mcg/kg iki saat aralarla üç kez verilebilir. Tedavi düzenlenirken tromboz açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hemofili, inhibitör, intrakraniyal kanama

Kaynaklar

1. Gringeri A, Fischer K, Karafoulidou A et al. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2011;17(4):630-5
2. Rocino A, Franchini M and Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VII/IX. J Clin Med. 2017;6(4):46

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-63 Referans Numarası: 463

İNTRAKRANİYAL KANAMALI BİR HEMOFİLİ A OLGUSUNDA İNHİBİTÖR GELİŞİMİ VE KANAMANIN TEDAVİSİ

Burçak Tatlı Güneş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Hemofili hastalarında inhibitör gelişimi hemofili tedavisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hemofili A tanılı hastalarda %30-40 oranında inhibitör gelişebilmektedir. Bu hastalarda akut kanamalarda bypass edici ilaçlar (aPCC ve rFVIIa) kullanılmaktadır. Bu yazıda santral sinir sistemi kanaması sonrası inhibitör gelişen, tekrarlayan santral sinir sistemi kanaması aPCC ve rFVIIa'nın ardışık kullanımı ile ancak kontrol altına alınabilen ağır hemofili A tanılı hasta sunulacaktır.

Olgu: Ağır hemofili A tanısı ile başka bir merkezde izlendiği öğrenilen 1 yaş erkek hasta, sağ kol ve bacakta atım tarzında nöbet geçirme nedeni ile hastaneye getirildi. Hastanın yeni hemofili tanısı aldığı ve hiç faktör tedavisi almadığı öğrenildi. Hastaya 50Ü/kg FaktörVIII yapıldı ve kraniyal görüntülemeleri çekildi. Epidural ve subdural kanama saptanan hastada beyin cerrahisi yakın kraniyal görüntüleme ve izlem önerdi. İntrakraniyal kanamasında gerileme olan ve tekrar nöbet geçirmeyen hasta bir hafta sonunda faktör dozu 25Ü/kg'a düşülerek izlendiği merkeze takibi ve tedavisinin devamı için gönderildi. Hasta bir ay sonrasında düşme sonrası bilinç kaybı ile tekrar hastanemize getirildi. Hastaya 50Ü/kg FaktörVIII tedavisi uygulandı. Kraniyal görüntülemelerinde subdural kanama ve şift saptanması üzerine acil ameliyata alındı. İzlendiği merkezden bir önceki kanamada tedavisinin üç haftaya tamamlandığı ve taburcu edildiği, yoğun faktör kullanımı sonrası bakılan inhibitör testinin negatif olduğu öğrenildi. Ameliyat sonrası kanamada artış olması nedeniyle aynı gün tekrar ameliyata alındı. Bu dönemde 50Ü/kg FaktörVIII tedavisine devam edildi. Ameliyat sonrası yedinci günde hastada Hb'de düşme ve kanamada artış saptanarak tekrar ameliyata alındı. Hastanın bu dönemde bakılan inhibitör testi negatif saptandı. Ancak faktör tedavisi sonrası aPTZde düzelme olmayan, kliniği inhibitör ile uyumlu olan hastaya aktive protrombin kompleks konsantresi (aPCC) tedavisi 50Ü/kg/doz 8 saatte bir başlandı. aPCC tedavisine rağmen genel durumu bozulan, kanamasında artış olan hastaya dördüncü kez ameliyat planlandı ve ameliyat sonrası hastaya rekombinan aktive FaktörVIIa (rFVIIa) 100 mcg/kg iki saatte bir başlandı. rFVIIa tedavisinden fayda gören hastada tekrar aPCC tedavisine geçilince yara yerinden sızıntı şeklinde ara ara kanamalar olduğu görüldü. Hastaya aPCC ile rFVIIa ardışık tedavi verildi (aPCC 50/ü/kg 12 saatte bir, rFVIIa aPCC'nin 6 ve 9. saatinde 100 mcg/kg). Bu şekilde kanaması kontrol altına alınan hastanın önce rFVIIa tedavisi kesildi, sonrasında APCC ile önce 8 saatte bir sonrasında 12 saatte bir olacak şekilde tedavi 3 haftaya tamamlandı. Hastanın tekrar çalışılan inhibitör titresi 10,4 BU/ml saptandı. Hastaya haftada iki kez olacak şekilde aPCC profilaksisi başlandı. Hastanın sonrasında tekrar kanaması olmadı ve tedavinin birinci yılında inhibitör

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-64 Referans Numarası: 56

CİLT TUTULUMU (LÖSEMİ CUTİS) İLE GİDEN BİR KLL OLGUSU

Emine Selin Uzun[1], Günhan Gürman[1], Merve Aydoğan[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL), kan, kemik iliği,lenf düğümleri ve dalakta neoplastik B lenfositlerin birikmesi ile karakterizedir(1). Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir, hastaların %10'unda B semptomları vardır,tanıda hastaların 2/3'ünde mobil, lastik kıvamında, tek tek lenfadenopatiler ve %20 ile %50'sinde hepatosplenomegali vardır(2). KLL'nin tipik klinik belirtileri arasında anemi, trombositopeni ve lenfositoz yer alır;semptomlar istemsiz kilo kaybı, yorgunluk,ateş ve gece terlemelerini içerir(3,4). KLL'nin medyan tanı yaşı 70'tir ve erkekler daha fazla etkilenir(5). Genelde orta yaşlı ve yaşlı hastaları etkiler(6). KLL hücreleri herhangi bir organa sızabilir, ama cilt tanıda en yaygın olarak kabul edilen lenfoid olmayan dokudur.KLL'nin cilt tutulumu diğer adı ile lösemi kutis, KLL'nin nadir görülen bir belirtisidir. KLL hastalarının 1/4'ünde kutanöz bulgular görülmesine rağmen lösemi kutis nadirdir (olguların %5'inden az) (7-8). Deri değişiklikleri çoğunlukla papülonodüler lezyonlar veya eritematöz yamalar olarak sunulur. Bunlar en sık baş ve boyunda,ardından gövde ve ekstremitelerde yerleşirken, hastamızda olduğu gibi yüzün belirgin kısımlarını ve kulak kepçelerini etkileyen deri infiltratları da bildirilmiştir(9). Bu yazıda,tanı anında asemptomatik olup, takiplerinde cilt tutulumu ile progrese olan 61 yaş bir KLL olgusu sunulmaktadır. Hastaya rituksimab 375 mg/m2, fludarabin 25mg/m2 mg, siklofosfamid 250 mg/m2(R-FC) tedavisi verildi. İlk kür R-FC ile iyi bir yanıt alınan hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Olgu sunumu: 61 yaşında kadın hasta, 2019 yılında lenfositoz ile başvurdu. Hasta, diğer lenfositoz yapan enfeksiyonlar, kronik inflamatuar hastalıklar ve otoimmün sendromlar açısından tetkik edildi. Hastanın romatolojik değerleri normaldi. Hastanın tetkikleri sırasındaki laboratuvar değerleri lenfosit:7040 hemoglobin: 13.5 g/dl trombosit: 354 bin nötrofil: 3580 idi ve diğer laboratuvar değerleri normaldi. Hastada hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanmadı. Hastanın kilo kaybı ve B semptomları yoktu. Hasta yapılan ayırıcı tanılar sonrasında Rai evre 0 ve Binet A KLL tanısı aldı. Hastanın tedavisiz takipleri sırasında yaklaşık 1 yıl önce kulak kepçesinde, burunda ve alında akıntılı, ağrılı şişlikleri oldu. Mart 2022 'de bu lezyonlarından cilt biyopsisi, Nisan 2022'de kemik iliği biyopsi yapıldı ve bunlar KLL ile uyumlu geldi. Hasta, cilt lezyonları ile progrese olan KLL nedeniyle R-FC tedavisi ve akıntılı lezyonları için intravenöz antibiyotik verilmesi amacıyla hastaneye yatırıldı. Yatış kanlarında lenfosit:1098 hemoglobin:11.8 g/dl nötrofil: 1717 trombosit: 353 bin idi ve diğer laboratuvar değerleri,solunum ve batın muayenesi normaldi.Hepatosplenomegali saptanmadı. Sağ submandibular bölgede yaklaşık 3x2 cm, sol submandibuler bölgede yaklaşık 2x2 cm boyutlarında, sol oksipital bölgede ve bilateral aksillada yaygın lenfadenopatileri vardı. Hastanın frontal bölgesinde

yaklaşık 4x4 cm,sol kulağında kulak kepçesini tamamen kaplayan yaklaşık 4x4 cm ve burun üzerinde yaklaşık 3x2 cm boyutunda üzeri nekrotik akıntılı lezyonları vardı(ŞEKİL 1 A-B).Hasta yatışında Rai evre 1 ve Binet B olarak değerlendirildi.Hastanın antibiyotik ve R-FC tedavisi başlandı. Tedavi ile hastanın kötü kokulu,akıntılı lezyonları geriledi.Hasta R-FC tedavisinin 8.gününde oral antibiyotik ile taburcu edildi.Hastaya bir ay sonra ikinci kür R-FC(rituksimab 500 mg/m2,fludarabin 25 mg/m2,siklofosfamid 250 mg/m2 mg) tedavisi planlandı.Hastanın 2.küründe ilk yatışına göre cilt tutulumlarında ve lenfadenopatilerinin boyutunda belirgin küçülme saptandı(ŞEKİL 1 C-D).Hastanın tedavi ve takibi devam etmektedir.

Sonuç: Remisyondaki löseminin spesifik deri lezyonları, malign hastalığın nüksüne işaret etmesi ve tedavi planı için çok önemlidir.Olgumuz, KLL'ye bağlı lösemik infiltrasyonun nadir olması ve progresyon göstermesi nedeniyle burada sunulmaktadır.Hastamızın cilt lezyonları,KLL'nin spesifik tedavisi ile önemli derecede geriledi.

Anahtar kelimeler: kronik lenfoid lösemi, cilt tutulumu,lösemi kutis

Kaynaklar

1. Rozman C, Montserrat E. KLL. N Engl J Med. 1995 ; 333: 1052 - 1057.
2. Nabhan C, Rosen ST. KLL: klinik bir inceleme. JAMA. 2014;312:2265–2276.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Kanser Koruması, 2022. CA Kanser J Clin 2022; 72:7.
4. Robak E, Robak T (2007) KLL'de deri lezyonları. Leuk Lenfoma 48:855-865
5. Ulusal Kanser Enstitüsünün Gözetim E ve Son Sonuçlar (SEER) Programı. Kanser İstatistikleri: Lösemi—KLL.
6. Viswanatha DS, Montgomery KD, Foucar K. Olgun B hücreli neoplazmalar: KLL-küçük lenfositik lenfoma, B hücreli prolenfositik lösemi ve lenfoplazmasitik lenfoma. İçinde: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E,
7. Robak E, Robak T. KLL'de deri lezyonları.Leuk Lenfoma. 2007; 48(5):855-65.
8. Raufi A, Alsharedi M, Khelfa Y, Griswold DC, Lebowicz Y. Bilateral sarmal nodüller olarak ortaya çıkan KLL'li bir hastada lösemi kutis. SAGE Open Med Case Tem. 2016;4:2050313X16683624.
9. Aldapt MB, Yassin M (2021) Lösemi kutis, KLL'nin erken bir sunumu veya tekrarlayan tezahürü olarak. Acta Biomed 92(2):e2021192



Şekil 1. A ve B tedavi öncesi lezyonları, C ve D 1 kür tedavi sonrası lezyonları

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-65 Referans Numarası: 176

LUPUS ANTİKOAGÜLAN-HİPOPROTROMBİNEMİ SENDROMU OLGU SUNUMU

Aytül Temuroğlu[1], Selcan Demir[2]

[1]Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü
[2]Erzurum Şehir Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü

Protrombin K vitamini bağımlı faktörlerden biridir. Faktör Xa aracılığıyla trombine dönüşerek koagülasyon kaskadında görev alır. Edinsel veya kalıtsal eksiklikleri görülebilir. Kalıtsal eksiklik çok nadir görülmekle beraber edinsel eksiklikler sık görülür. Ağır karaciğer hastalıklarında, K vitamini eksikliklerinde, K vitamini antagonisti kullanımında görülür. Bu vakalarda faktör 7 ve 10 eksiklikleri bazen de faktör 5 eksikliği eşlik eder.

Lupus Antikoagülan-Hipoprotrombinemi (LAHPS) Sendromu protrombine karşı oluşan antikorlar sonucu oluşan protrombin düşüklüğü ve lupus antikoagülanı birlikteliği ile karakterize nadir görülen edinsel protrombin eksikliğidir. Etkilenmiş olgular antifosfolipid sendromda görülen tromboz sıklığının aksine kanama ile başvururlar.

İlk olarak 1960'da Rapaport ve arkadaşları tarafından bildirilen sendrom oldukça nadir görülmektedir. Sonrasında olgu sunumları şeklinde bildiriler yayınlanmıştır. Klinik bulgular arasında hafif mukokutanöz kanamalar olabileceği gibi ağır intrakranial kanamalarda görülebilir. PT, Aptt uzunluğu, lupus antikoagülan varlığı ve azalmış protrombin düzeyi ile tanı konabilir. En sık sistemik lupus eritematozus (SLE) ve viral enfeksiyonlara sekonder görülür. Çocuklarda ve kızlarda daha sıktır.

Tedavide kortikosteroidler birinci tercih olarak kullanılmaktadır. Biz burada SLE'ye sekonder tanı koyup başarılı bir şekilde tedavi ettiğimiz bir olguyu sunmak istedik.

Olgu: 13 yaşında erkek olgu vücudunda morluklar oluşması, diş eti kanaması olması nedeniyle tarafımıza refere edildi. Olgunun özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde gluteal bölgede yaklaşık 10*13 cm ekimotik alan dışında özellik yoktu.

Olgunun merkezimize kabulünde yapılan laboratuvar incelemesinde protrombin zamanı 23,6 sn, Aptt 85,1 sn, INR: 1,77 PTZ %: 45 olması üzerine olguya mixing test yapıldı. Mixing test sonucunda pt ve Aptt değerlerinde ki anormallik devam etmesi üzerine antikor olabileceği düşünüldü. Olgunun faktör II (protrombin) düzeyi:8 (N:70-120) faktör V düzeyi:45 (N:70-120) ve faktör X düzeyi 87 (n:70-120), faktör XI düzeyi:19 (N:60-150), faktör VIII: 9 (N:60-150), faktör IX: 13(N:60-150) idi. Gönderilen lupus antikoagülan testi 87.1 sn (N:30-37), Anti ds DNA 72,89 ıu/ml (N:0-20), kompleman C3:0,3 g/l (N:0,9-1,8), kompleman C4: 0,07 g/l(N:0,1-0,4) sonuçlanan olguda lupus antikoagülan hipotrombinemi sendromu tanısı konup tedavisi başlandı. Olgu halen merkezimizde tedavi altında izlenmektedir. Tedavi sonrası faktör düzeyleri ve koagülasyon parametreleri normale döndü.

Anahtar kelimeler: Lupus, hipoprotrombinemi, koagülasyon

Kaynaklar

1. Mazodier, Karin, et al. "Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature." Medicine 91.5 (2012): 251-260.
2. Mulliez, Sylvie MN, et al. "Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature." Lupus 24.7 (2015): 736-745.
3. Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. A plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. Blood. 1960; 15: 212–227.
4. Pilania RK, Suri D, Jindal AK, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature. Rheumatol Int. 2018; 38: 1933–1940

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-66 Referans Numarası: 465

NADİR GÖRÜLEN BİR LENFOMA OLGUSU: MENENJİOMLA KARIŞAN PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ MARJİNAL ZON LENFOMA

Merve Gökçen Polat[1], Şuuri Turan[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Haşim Atakan Erol[1], Ayfer Gedük[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanifioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Giriş: Primer merkezi sinir sistemi lenfoması (PMSSL), sistemik bir tümör tutulumu olmaksızın beyin parankimi, spinal kord, meninks veya göz tutulumu ile ortaya çıkan ekstranodal Non Hodgkin lenfomaların (NHL) nadir bir alt tipidir. Ekstranodal Marginal Zon Lenfoma (MZL) ise genellikle organların mukoza ile ilişkili lenfoid dokusundan kaynaklanır. MSS lenfomaları tipik olarak agresif seyirli, büyük hücreli lenfomalardır.Primer MSS MZBL nadir fakat genellikle yavaş seyirlidir.Bu olguda dura ve beyin parankimini tutan, nadir görülen primer MSS Ekstranodal MZL hastamızın tanı ve tedavi süreci sunuldu.

Olgu: Bilinen hastalığı olmayan 61 yaşında kadın hasta baş ağrısı, kulak çınlaması şikayeti ile acil servise başvurdu. Beyin tomografisinde sağ temporooksipital lobda subkortikal alanlarda devam eden yaygın hipodens alan, vazojenik ödem, Sağ temporal lobda 15 mm çapa ulaşan hiperdens alan olup epidural hematom süphesi olarak yorumlandı. Ardından çekilen Kranial MR da sağda temporal lob anteriorunda kalvaryuma doğru oturan 38x18 mm boyutlarında kitle lezyonu ve sağ temporooksipital bölgede hiperintens vazojenik ödem izlendi (Şekil 1). Görünüm kalsifik bir menengiom açısından şüpheli kabul edildi. Nöroşirurji tarafından tümoral doku total rezeksiyonu yapıldı.Histopataolojik incelemede duraya bitişik,yer yer beyin dokusu ile devamlılık gösteren neoplazm görüldü.Tümör doksusu monomorfik küçük B lenfositlerin yaygın proliferasyonunu gösterdi. CD20, PAX-5, BCL-2:yaygın pozitif (+),IgM: Pozitif (+) CMYC, CD5, CD43, CD3, CD23, BCL6, CD10, MUM1, CYLIND1, EBER Negatif (-), Kİ67 ile germinal merkez alanlarında yüksek diğer alanlarda <%10 olarak belirlendi. Sonuçlar marjinal zon lenfoma ile uyumlu değerlendirildi.Hastanın bakılan kan tetkiklerinde patoloji saptanmadı (Tablo 1). Kemik iliği biyopsisinde lenfoma tutulumu saptanmadı. Evreleme için çekilen PET-CT'de sistemik tutulum ltespit edilmedi. Hastanın operasyon sonrası şikayetlerinin devam etmesi ve duraya ınvaze geniş parankim tutulumu olması nedeni ile sistemik kemoterapi planı yapıldı. Thiotepasız MATRix (metotrexat, sitarabin, ve rituximab) kemoterapi protokolü verildi. 2 kür KT verildikten sonra kontrol MR'da lenfoma tutulumu saptanmadı (Şekil 2). Otolog kök hücre nakli planan hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Primer intrakraniyal lenfomaların çoğunu agresif lenfomalar, en yaygın olarak da diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) oluşturmaktadır. En sık tutulum yeri beyin parankimidir. Ekstranodal MZL'nin MSS tutulumu ise çok nadirdir. En sık dura tutulumu (vakaların %80'i) görülürken, beyin parankimi invazyonu genellikle bklenmez. Bu nedenle daha yavaş seyirli ve prognoz iyidir. MALT lenfomaları ve meningiomlar arasındaki benzer radyolojik bulgular nedeniyle, birçok vaka tanı esnasında karıştırılır ve bizim vakamızda olduğu gibi daha az sıklıkla subdural hematom olarak tanımlanır. Tedavide, MZL'nin çok radyosensitif olduğu bilinmektedir ve duraya izole hastalığı olan hastaların sistemik kemoterapi gerektirmeyebileceği öne sürülmüştür. Chihara ve ark. tarafından, primer MZL'li hastalar için radyoterapi ± cerrahi ile lokalize tedavinin en yaygın tedavi yaklaşım olduğu gösterilmiştir. Daha yeni çalışmalar, diğer kemoterapötik ajanlarla kombine edilmiş yüksek doz metotreksat bazlı indüksiyon kemoterapisinin oldukça etkili olduğunu göstermiştir ve yeni tanı PMSSL'de standart tedavi haline gelmiştir. Çalışmalar, yüksek doz MTX ve/veya sitarabin ile iki kür veya daha fazla indüksiyon kemoterapi uygulanmasının faydalı olabileceğini göstermektedir. Bu vakalarda nüks olasılığı ve buna yönelik hangi tedavinin daha üstün olduğu ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Olgumuzda parankim invazyonu da olması nedeni ile cerrahi rezeksiyonu ve sistemik kemoterapi ile remisyon elde edilmiştir. PMSSL'nin Ekstranodal MZL alt tipinin tedavisinde Otolog kök hücre naklinin yararı ve standart tedavi stratejileri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

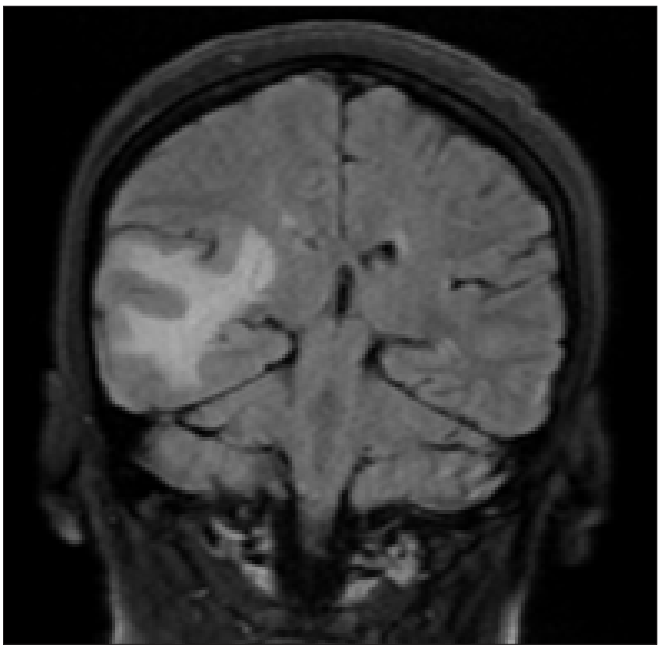
Anahtar kelimeler: marjınal zon lenfoma, primer, santral sinir sitemi

Kaynaklar

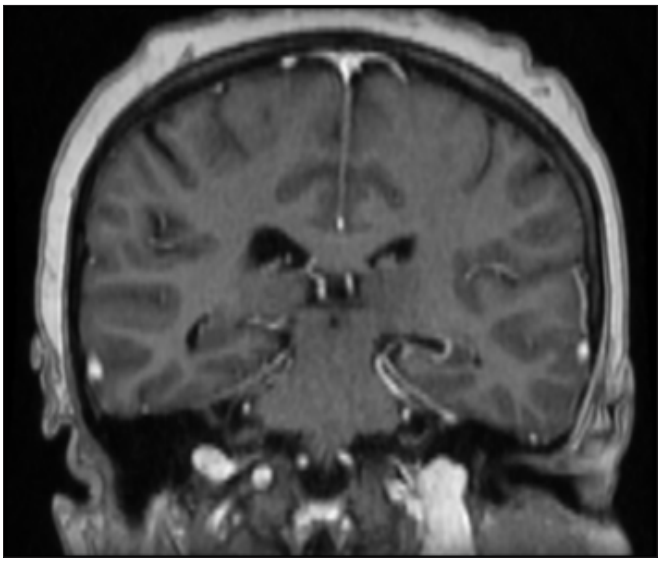
1) Lopetegui-Lia, Nerea, et al. "Primary central nervous system marginal zone B-cell lymphoma arising from the dural meninges: A case report and review of literature." Clinical Case Reports 8.3 (2020): 491-497.

2) Sunderland, Andrew J., et al. "An international multicenter retrospective analysis of patients with extranodal marginal zone lymphoma and histologically confirmed central nervous system and dural involvement." Cancer medicine 9.2 (2020): 663-670.

3) Aqil, Barina, Emilie Rouah, and Gordana Verstovsek. "Primary CNS marginal zone lymphoma: a case report and review of the literature." (2013).



Tanı sırasında Kraniyal MRG görüntüsü



Tedavi sonrası Kraniyal MRG görüntüsü

Tablo 1.

WBC	*5740*	*Albümin (g/dl)*	*3.5*
Hgb (g/dl)	12.7	Total bilirubin (mg/dl)	0.53
Htc (%)	38.3	Direkt bilirubin (mg/dl)	0.19
Platelet	247000	Sodyum (mEq/L)	144
AKŞ(mg/dl)	82	Potasyum(mEq/L)	4.1
Kreatinin (mg/dl)	0.53	PT (sn)	12.5
AST(U/L)	17	APTT(sn)	28
ALT(U/L)	13	LDH	279
CRP	9		

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-67 Referans Numarası: 124

PRİMER VE SEKONDER POLİSİTEMİ TANILI HASTALARIN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE BODY MASS INDEX AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

İstemi Serin[1], Dilan Serap Çakmak[2], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş ve amaç: Polisitemia vera (PV) multipotent hematopoietik kök hücreden kaynaklanan, edinsel klonal bir kök hücre hastalığıdır. Sekonder polisitemi olguları primer polisitemi olgularından fazladır. PV tanısında önemli bir basamak, sekonder sebeplerin dışlanmasıdır. Çalışmamızda primer, ve sekonder polisitemili hastalarda Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) sıklığı karşılaştırılmış ve obesitenin göstergesi olan body mass index (BMI) yüksekliği açısından da iki grup arasındaki farklılıklar incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza SBÜ İstanbul SUAM Hematoloji Polikliniği'nde Ocak 2010 – Ocak 2021 tarihleri arasında 18-99 yaş arası polisitemi tanısı ile tetkik edilip PV ve sekonder polisitemi tanısı alan bireylerden oluşmaktadır. Hastaların elektronik kayıt sistemi üzerinden geriye yönelik (laboratuvar değerleri, ultrasonografik bulguları ve epikrizleri) taranarak belirlenmiş ve çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilerek kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların başvurudaki klinik özellikleri karşılaştırıldığında PV'de kadın/erkek oranı erkek hasta lehine artmış bulundu. Her iki grup arasında <60 yaş hasta oranı sekonder grupta PV ile takip edilenlere göre daha yüksekti. PV'li hastaların diğer polisitemi nedenleri ile başvuran hastalara göre daha ileri yaşlarda tanı aldığı tespit edildi. Başvuru anında tüm hastalarda hepatomegali varlığı değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. PV'ye sık eşlik eden bulgulardan splenomegali açısından incelediğimizde gruplar arasında splenomegali oranı primer grupta daha yüksekti ve bu oranın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. PV'li hastalar sekonder polisitemili hastalarla karşılaştırıldığında iki grup arasında diyabet varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Polisitemi nedeni ile takip edilen hastalar içerisinde PV tanısı alanların ortalama takip sürelerinin sekonder polistemili hastalara oranla daha uzun olduğu ve iki grup arasındaki oranın istatiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. BMI yüksekliği açısından iki grup karşılaştırıldığında sekonder polisitemili hastaların BMI ölçümleri daha yüksekti ve istatistiksel açıdan da anlamlı tespit edildi.

Sonuç: Hastaların tanı anında BMI açısından karşılaştırıldığında sekonder polisitemili hastalarda BMI ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken çalışmamızın ana araştırma konularından biri olan diyabet sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Bu konuda daha geniş hasta katılımı sağlanabilen çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera, sekonder polisitemi, vücut kitle indeksi, tip 2 diyabetes mellitus

Kaynaklar

1 Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. BMJ. 2013;347(November):1–6.

2. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Vol. 8, Blood cancer journal. 2018. p. 15.

3. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: Scientific advances and current practice. Semin Hematol. 2005 Oct 1;42(4):206–20.

4. Spivak JL, Silver RT. The revised world health organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: An alternative proposal. Blood. 2008;112(2):231–9.

5. Büyükaşik Y, Ali R, Ar C, Turgut M, Yavuz S, Saydam G. Polycythemia vera: Diagnosis, clinical course, and current management. Vol. 48, Turkish Journal of Medical Sciences. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences; 2018. p. 698–710.

Tablo 1.

	Primer		Sekonder		Toplam		t	p
	Maks-Min (M)	Ort±ss	Maks-Min (M)	Ort±ss	Maks-Min (M)	Ort±ss		
Yaş	87-18 (57)	57,22±14,07	79-22 (52)	49,95±14,51	87-18 (55)	54,42±14,65	4,349	0,000*
Boy	190-140 (170)	168,27±9,27	200-156 (175)	174,05±7,57	200-140 (170)	170,49±9,09	-5,959	0,000*
Kilo	130-48 (76)	76,89±13,96	135-52 (86,5)	88,24±15,71	135-48 (80)	81,25±15,64	-6,595	0,000*
BMI	45-18 (26,54)	27,08±3,96	43-16 (28,56)	29,14±4,94	44,92-16,41 (27,15)	27,87±4,47	-3,834	0,000*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t testi

Tablo 2.

		Primer (n=189)	Sekonder (n=118)	Toplam	X^2	p
DM	Yok	150 (79,4)	89 (76,1)	239 (78,1)	0,459	**0,498**
	Var	39 (20,6)	28 (23,9)	67 (21,9)		
Dalak	Normal	126 (66,7)	110 (93,2)	236 (76,9)	28,811	**0,000***
	Splenomegali	63 (33,3)	8 (6,8)	71 (23,1)		
Karaciğer	Normal	151 (79,9)	91 (77,1)	242 (78,8)	0,190	**0,663**
	Hepatomegali	38 (20,1)	27 (22,9)	65 (21,2)		

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-68 Referans Numarası: 177

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE İMMUNGLOBULİN AĞIR ZİNCİR MUTASYONU: TEK MERKEZ VERİSİ

Berfin Özçelik[1], İstemi Serin[2], Tahir Alper Cinli[2], Burçak Demir[2], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), olgun görünümlü neoplastik B lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile seyreden bir lösemi türüdür. İmmunglobulin ağır zincir değişken bölge mutasyonu (IGHV) lösemi hücrelerinin somatik mutasyonlar geçirmiş veya geçirmemiş olan IGHV genlerini kullanmasından kaynaklı KLL tanılı hastalarda uygun tedavinin seçilmesi ve tedavi öncesi durumun değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu olgu sunumunda, kendi merkezimizde, tedavi endikasyonu olan KLL tanılı hastalarda IGHV mutasyonu durumu ve klinik özellikleri ortaya koymayı amaçladık.

Olgu sunumları: Sunuma toplam 18 KLL tanılı hasta dahil edildi. Hastaların tanı anı yaş, RAI ve BINET evreleri,ek sitogenetik özellikleri, önceki tedavileri, IGHV mutasyon durumu ve tedavi ihtiyaçları kaydedildi. Toplam 18 hastanın 8'si (%44,4) kadın, 10'u (%55,6) erkek olup; çalışmamızda erkeklerin sayısının kadınlara oranla daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ortalama tanı yaşı 59,1±17,7, ortanca tanı yaşı ise 61,5 (aralık: 34-75) idi. Sadece bir hastada ek olarak 13q ve 11q pozitif tespit edilmiş olup, diğer hastalarda ek mutasyon saptanmadı. IGHV mutasyon durumu 18 hastadan 8'sinde (%44,4) "mutated" iken, 10'unda (%55,6) "unmutated" olarak sonuçlandı. Unmutated olan 10 hastanın 9'u (%90) erkek olup, sadece 1'inin (%10) kadın olduğu gözlendi. Tüm hastalarda en sık tedavi endikasyonunun ilerleyici lenfositoz iken, unmutated hastalarda ise en sık tedavi endikasyonu B semptom varlığı idi. Hastaların tamamında progresyonsuz sağ kalım ortalaması 41,7±49,2 ay iken; "mutated" hastalarda 54,6±53,1 ay; "unmutated" hastalarda ise 31,4±39,6 ay olarak sonuçlandı. Unmutated 6 hastada rituksimab-venetoklaks, 3 hastada ibrutinib tercih edilirken, 1 hastada ise rituksimab-bendamustin tercih edildi.

Tablodaki güncel tedavi ihtiyacı, Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalıştayı'nın (iwCLL) 2018'de yayınlanan fikir birliği kılavuzuna göre tedavi endikasyon kriterlerinin numaralandırılmasına göre yapılmıştır:

1. Anemi ve/veya trombositopeninin gelişmesi veya kötüleşmesi ile kendini gösteren ilerleyici kemik iliği yetmezliği varlığı. hemoglobin <10 g/dL veya trombosit sayısının <100000/mm^3 olması,
2. Masif (yani, sol kostal sınırın ≥6 cm altında) veya ilerleyici veya semptomatik splenomegali varlığı,
3. Masif (en uzun çapta ≥10 cm) veya ilerleyici veya semptomatik lenfadenopati varlığı,

4. İki aylık bir periyotta ≥%50 artış gösteren ilerleyici lenfositoz veya lenfosit iki katına çıkma süresinin <6 ay olması,
5. Kortikosteroidlere yetersiz yanıt veren anemi veya trombositopeni dahil otoimmün komplikasyonların varlığı,
6. Semptomatik veya fonksiyonel ekstranodal tutulum (örn. deri, böbrek, akciğer, omurga) varlığı,
7. Aşağıdakilerden herhangi biri ile tanımlanan hastalıkla ilgili semptomların varlığı:
   a. Önceki 6 ay içinde istemsiz >%10 kilo kaybı,
   b. Belirgin yorgunluk (ECOG performans ölçeği 2 veya daha kötü; çalışamaz veya olağan aktiviteleri gerçekleştiremez olma),
   c. Enfeksiyon kanıtı olmaksızın 2 hafta veya daha uzun süre ≥38,0°C ateş,
   d. Enfeksiyon kanıtı olmadan ≥1 ay boyunca gece terlemesi

Tartışma/sonuç: IGHV mutasyon durumu tedavi seçimini ve gidişatı etkileyebileceğinden, KLL/SLL'nin tedavi öncesi değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir. IGHV mutasyona uğramamış hastalar için çoğunlukla kemoimmünoterapi yerine hedefe yönelik ajanlarla tedavi önerilirken, mutasyona uğramış hastalarda hedefe yönelik tedavinin yanısıra kemoimmünoterapi ile de tedavi tercih edilir. Mutasyona uğramamış IGHV genleri olan hastalarda, yapılan çalışmalarda sıklıkla başlangıç tedavisine kadar daha kısa süre, kemoimmünoterapi ve hematopoietik hücre transplantasyonunu takiben daha fazla nüks riski ve daha kısa sağkalım gözlenmiştir. Bu sunum ülkemizde IGHV mutasyonu açısından ilk vaka serisi olmakla beraber gelecek çalışmalar ve tedavi algoritmaları için heyecan vericidir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, IGHV, prognoz, yanıt

Kaynaklar

Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2007; 21:1.

Schroeder HW Jr, Dighiero G. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: analysis of the antibody repertoire. Immunol Today. 1994;15(6):288-294.

Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol 2007; 31:1605.

Rossi D, Cerri M, Capello D, et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol 2008; 142:202.

Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94:1840.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018; 131:2745.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.

Olgu serisi: Klinik özellikler, tedavi seçenekleri, sağ kalım verileri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Tanı Yaşı	Tanı Anı RAI	Tanı Anı BINET	Önceki Tedaviler	Progresyonsuz Sağkalım (Ay)	Ek Mutasyon	IGHV Mutasyon Durumu	Güncel Tedavi İhtiyacı	Yeni Tedavi Planı
1	56	Kadın	46	II	A	İbrutinib	2	Yok	Mutated	1, 2	R-Ven
2	57	Kadın	45	II	A	Yok	141	Yok	Mutated	4	İbrutinib
3	73	Kadın	70	0	A	Yok	39	Yok	Mutated	4	R-Ven
4	59	Erkek	54	I	A	FCR	35	13q ve 11q	Unmutated	2, 4, 6	R-Ven
5	68	Erkek	66	0	A	R-Bendamustin	1	Yok	Unmutated	7	R-Ven
6	69	Erkek	69	0	A	Yok	1	Yok	Unmutated	4	İbrutinib
7	72	Erkek	69	0	A	R-Bendamustin	4	Yok	Mutated	3	R-Ven
8	69	Erkek	59	I	A	Yok	120	Yok	Unmutated	7	R-Ven
9	38	Erkek	34	II	B	FCR	48	Yok	Unmutated	4	İbrutinib
10	44	Erkek	42	I	A	R-Bendamustin İbrutinib	20	Yok	Unmutated	2, 4	R-Ven
11	66	Kadın	57	1	A	Yok	108	Yok	Mutated	7	İbrutinib
12	58	Kadın	50	0	A	Yok	96	Yok	Mutated	4	FCR
13	70	Kadın	69	I	B	Yok	13	Yok	Mutated	7	R-Ven
14	69	Erkek	63	III	C	FCR İbrutinib	74	Yok	Unmutated	2, 3, 7	R-Ven
15	76	Erkek	75	II	A	Yok	13	Yok	Unmutated	4	R-Ven
16	63	Kadın	63	II	A	Yok	1	Yok	Unmutated	7	İbrutinib
17	60	Erkek	60	I	B	Yok	1	Yok	Unmutated	7	R-Bendamustin
18	81	Kadın	74	1	A	R-Klorambusil İbrutinib	34	Yok	Mutated	1, 4, 5, 7	R-Ven

Kısaltmalar: FCR: Fludarabin,siklofosfamid,rituksimab, R-Ven: Rituksimab, venetoklaks

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-69 Referans Numarası: 467

SARS-COV-2 NEDENİYLE HOSPİTALİZE EDİLEN HASTALARDA ANEMİ VARLIĞININ YATIŞ SÜRESİ VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Serkan Ünal[1], Haydar Cerullah Zerde[2], Hediye Gonca[2], Hasan Okur[2]

[1]Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Transfüzyon Merkezi

Giriş ve Amaç: Covid-19 pandemisi, uzun süredir büyük bir toplumsal sorun olarak gündemde kalmaya devam etmektedir. Aşılama programları ve patogenezin daha iyi anlaşılması sonrası hastalık yayılım hızı ve ölüm sayılarında belirgin gerileme sağlansa da halen tüm sağlık merkezlerinin yoğun bakım ve yataklı servislerinde çok sayıda Covid-19 tanılı hasta tedavi edilmektedir. Bu hasta grubunda anemi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların anemi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı ve alta yatan ek hastalıkları, hastanede yatış süresini uzatarak ek komplikasyonlara neden olabilir. Biz burada, tek merkez yoğun bakım ve yataklı servislerinde yatan,WHO kriterlerine göre anemisi olan hastalarda transfüzyon ihtiyacının uzamış hastane yatış süresi ve mortalite üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

Bulgular: Hastanemiz acil servisine covid-19 semptomları ile başvuran,RT-PCR ile covid-19 pozitifliği kesinleştirilen,18 yaş üstü toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi.Hastaların vital bulguları,klinik bulguları göz önüne alınarak,ev izolasyonu için uygun olmayan ve hospitalizasyon gerektiren 50 hasta hastanemiz yoğun bakımlarında(YB), 50 hasta ise pandemi servislerinde takip edildi. Hastaların tümünde başvuru anında anemi mevcuttu.Hastaların cinsiyet dağılımı erkek %48, kadın %52. Hastaların %91'inin kronik hastalıkları mevcuttu.Malignite,kronik böbrek yetmezliği,koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus sık karşılaşılan kronik hastalıklardı. Başvuru anında gerçekleştirilen görüntülemeler ile hastaların %73'ünde covid-19 pnömonisi olduğu görüldü.Başvuru anı median hemoglobin değeri 8.80 gr/dl saptandı.Otoimmun hemolitik anemi değerlendirme kapsamına alınmadı.Yoğun bakımlarda ve servislerde yatan hastaların yarısına en az bir kere kan ürünü transfüzyonu klinik ihtiyaçları doğrultusunda gerçekleştirildi.Hastalar yatışları süresince mortalite açısından iki grup altında değerlendirildi.iki grup arasında yaş(p=0.005), akciğer tutulum(p=0.027),yatış prokalsitonin(p=0.017) ve transfüzyon durumları(p=0.004) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.yoğun bakımda takip edilen ve transfüzyon gerçekleştirilen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmektedir.Mortalitesi olan hastalarda yaş ve yatış prokalsitonin değerleri mortalitesi olmayanlara göre daha yüksek bulundu.Hastaların %84,1'inde(n=37) akciğer tutulumu vardı,mortalitesi olmayan hastaların%64,3ünde(n= 36) akciğer tutulumu vardı.Transfüzyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında yatış süresi(p<0.001) açısından istatistiksel bir farklılık olduğu gözlendi.Transfüzyon ihtiyacı doğuracak anemi varlığı,belirgin olarak uzamış yatış süresi ile ilişkili bulundu.Fakat bu hasta grubunda mortalite açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tartışma: YB hastalarında eritrosit süspansiyonu ihtiyacı, artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle,covid-19 tanısıyla YB takip edilen hastalarda aneminin düzeltilmesi ve etiyolojik incelemeler ile eksik nutrisyonel faktörlerin yerine konulması çözüm olabilir.Bu hasta grubunda eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyonların kontrolü mortalite üzerine olumlu katkı sağlayabilir.Pandemi servislerine göre, YB'da transfüzyon uygulanan hasta grubunun artmış mortalitesi,anemi yönetimini daha önemli kılmaktadır.

Artmış transfüzyon ihtiyacı uzamış hastane yatışı ile ilişkili bulunmuştur.Transfüzyon ihtiyacı olan hastaların kardiyak değerlendirmelerinin yapılması etiyolojik araştırmalar ile nedene yönelik tedavi yatış süresinin kısalmasını sağlayabilir.Bu çalışmanın kliniğimiz için ortaya koyduğu dezavantaj,servis ve YB'da yatan hastalarda anemi etiyolojisinin tespit edilememesidir.Kalp yetersizliği ve KBY olan hasta grubunda prognostik belirteçler ile iglili yeni çalışmalar yapılma zorunluluğunuolmuştur.Sonuç olarak,covid-19 seyrinde anemi kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilir.Prognoz ve mortalite üzerine direk katkısı olan bu durumun uygun tedavisi klinik sürece katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: anemi, transfüzyon, yoğun bakım,mortalite

Kaynaklar

1. Eur J Epidemiol. 2020 Aug;35(8):763-773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5. Epub 2020 Aug 20. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis

2. Petek Eylul Taneri 1, Sergio Alejandro Gómez-Ochoa 2, Erand Llanaj 3 4, Peter Francis Raguindin 5 6 7, Lyda Z Rojas 2 8, Zayne Milena Roa-Díaz 5, Dante Salvador Jr 5, Dion Groothof 9, Beatrice Minder 10, Doris Kopp-Heim 10, Wolf E Hautz 11, Michele F Eisenga 9, Oscar H Franco 5, Marija Glisic 5 7, Taulant Muka 12

Tablo 1. Sosyodemografik ve Klinik bulguların dağılımları

	N (%)	*MEDIAN(IQR)*
YAŞ		73
CİNSİYET		
ERKEK	48	
KADIN	52	
EK HASTALIK		
VAR	91	
YOK	9	
AKCİĞER TUTULUMU		
VAR	27	
YOK	73	

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-70 Referans Numarası: 125

FRONTOPARİETAL BÖLGEDE FİBROOSSEÖZ DİSPLAZİ; OLGU SUNUMU

Fatih Alper Ahlatcı[1], Murat Gökten[2]

[1]Çorlu Devlet Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği
[2]Çorlu Devlet Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği

Giriş ve Amaç: Benign fibroosseöz lezyonlar; kemik veya sement gibi kalsifiye yapıları içeren fibröz bağ dokusu ile karakterize benzer mikroskobik özellikleri olan kemik içi lezyon grubudur(1). Kafa ve yüz kemiklerinin fibroosseöz lezyonları genellikle yavaş gelişen, ağrısız, asemptomatik ancak bazen klinik olarak agresif seyir gösterebilen benign tümörlerdir. Radyolojik olarak kemik yapıda destrüksiyona sebep olabilmesi ve bu lezyonların çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülmesi nedeniyle özellikle klinik-radyolojik olarak langerhans hücreli histiyositoz tabloları ve bu grubun en sık görülen hastalığı olan eozinofilik granulom ile ayırıcı tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. Kemiklerde deformiteye neden olabilen destrüktif karakterdeki bu lezyonların, cerrahi olarak tam çıkarılmadıkları taktirde nüks riski yüksektir. Maksilla ve mandibula en sık görülen yerleşim yeri olmasına rağmen kalvaryum, nazal kemikler, etmoid ve orbitada da yerleşebilirler (2-3). Kafa ve yüz kemiklerinin benign ve malign neoplastik süreçlerinde ayırıcı tanıya alınması gereken ender görülen bu antitenin bir olgu sunumunu yapmaktayız

Olgu Sunumu: 14 yaşında erkek hasta 2 yıldır kafa sağ yarısında mevcut ağrısız şişliğin yavaş yavaş büyümeye devam etmesi nedeniyle kliniğe başvurdu. Yapılan bilgisayarlı tomografi tetkikinde 20x10 mm boyutlarında, sağ frontoparietal bölgede, kalvaryum kemikte egzofitik büyüme yapan, kemik yapıda destrüksiyona neden olan, radyolojik olarak eozinofilik granulom ön planda düşünülen kitle tespit edilmesi üzerine tanı ve tedavi amaçlı lezyonun eksizyonu planlandı. Hastanın preoperatif yapılan kan tetkiklerinde herhangi bir anomali saptanmadı. Yapılan eksizyonun patolojik incelenmesinde yaygın fibröz stroma izlenmekte olup bu stroma iğsi hücrelerden ve storiform paternden zengin yer yer miksoid değişiklikler göstermektedir. Ayrıca bu stromal alanlar içerisinde trabeküler kemik lamelleri ve bunları çevreleyen osteoblastik epiteloid adalar mevcuttur. Bu bulgular eşliğinde olgu osseöfibröz displazi ile uyumlu olarak raporlandı.

Tartışma ve Sonuç: Klinik bulgular tümör tarafından tutulan kemiğe göre çeşitlilik göstermekle birlikte, özellikle çene kemiği yerleşimlilerde şişlik, duyu bozukluğu ve asimetri sık rastlanabilmektedir (4-5). Yüz ve paranazal sinüs yerleşimlilerde proptozis, diplopi, nazal obstrüksiyon, rinore, epistaksis ve hemoptizi görülebilir(5)

Ayırıcı tanıda; eozinofilik granulom, ameloblastik fibrom, ossifiying fibroma, osteosarkom, osteoblastoma, metastatik kemik tümörü,anevrizmal kemik kisti gibi çok çeşitli benign-malign lezyonlar dikkate alınmalıdır.

Kemiklerde deformiteye neden olabilen lokal destrüktif karakterdeki bu lezyonlarda cerrahi olarak tam çıkarılmadıkları taktirde nüks riski yüksektir (4). Radikal rezeksiyon, konservatif olarak lokal eksizyon ya da küretajla enükleasyon tedavi seçenekleridir (4-6-7). Özellikle agresif tümörlerde inkomplet rezeksiyon nükslere neden olmaktadır (6-8). Uzun süreli nüks eden lezyonlarda, sarkomatöz dejenerasyonun geliştiği bildirilmektedir (9). Fibröz displazide sarkomatöz dejenerasyon riski %0,5 olarak bildirilmekte ve radyasyona maruziyet malign transformasyonda en önemli faktör olarak görülmektedir (9).

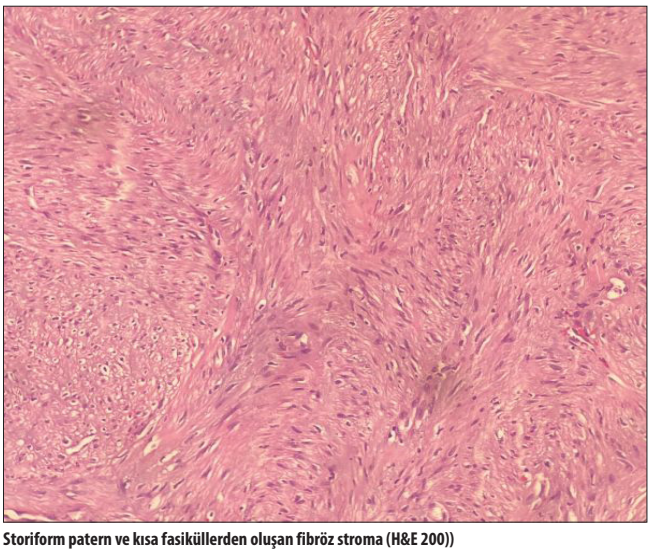
Sunduğumuz vakada yaşı, lokalizasyonu ve radyolojik görüntüsü itibariyle ön planda langerhans hücreli histiyositoz ayırıcı tanıda yer almış olup bu tarz olgularda kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi, gastrointestinal endoskopi, PET CT ve MR gerekliliği oluşabilmektedir. Ancak vakadan alınan eksizyonel ya da insizyonel biyopsi örneğinde histopatolojik olarak osseöfibröz displazi raporlanması halinde detaylı tetkiklere gerek kalmadan vaka tanı hatta tedavisi sonuçlanmış olabilmektedir.

Kemik ve sement tutulumu gösteren lezyonlarda klinik olarak tanısı net konulamayan olgularda malign ve benign lezyonlarla ayırıcı tanıya giren osseofibröz displazi olasılığını vurgulamak amacı ile bu olgu sunulmuştur.

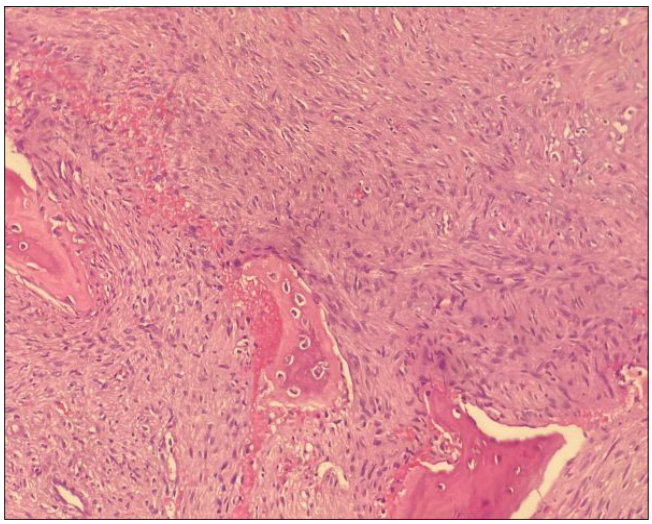
Anahtar kelimeler: fibroosseöz lezyonlar, fibroosseöz displazi, eozinofilik granulom

Kaynaklar

1. El-Mofty S. Fibro-Osseous Lesions of the Craniofacial Skeleton: An Update, Head and Neck Pathol 2014;8:432–444.
2. Vlachou S, Terzakis G, Doundoulakis G, Barbati C, Papazoglou G. Ossifying fibroma of the temporal bone. J Laryngol and Otol 2001;115:654-656.
3. Marvel JB, Marsh MA, Catlin FI. Ossifying fibroma of the mid-face and paranasal sinuses: diagnostic and therapeutic considerations. Otolaryngol Head and Neck Surg 1991; 104:803-808.
4. Zupi A, Ruggiero AM, Insabato L, Senghore N, Califano L. Aggressive cemento-ossifying fibroma of the jaws. Oral Oncol 2000;36:129-133.
5. Marvel JB, Marsh MA, Catlin FI. Ossifying fibroma of the mid-face and paranasal sinuses: diagnostic and therapeutic considerations. Otolaryngol Head and Neck Surg 1991; 104:803-808.
6. Koury ME, Regezi JA, Perrott DH, Kaban LB. "Atypical" fibro-osseous lesions: diagnostic challenges and treatment concepts. Int J Oral Maxillofac Surg 1995;24:162-169.
7. Martinez-Manas RM, MJ Rey, Gaston F. Aggressive psammomatoid ossifying fibroma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111:466-468.
8. Bundgaard T, Frost-Jensen V, Buhl L. Sarcomatous change in a previously benign osteofibroma in the maxillary sinus. Arch Otorhinolaryngol 1988;245:22-24.
9. Brademann G, Werner JA, Janig U, Mehdorn HM, Rudert H. Cemento-ossifying fibroma of the petromastoid region: case report and review of the literature. J Laryngol and Otol 1997; 111:152-155.



Storiform patern ve kısa fasiküllerden oluşan fibröz stroma (H&E 200))



iğsi hücreli fibröz stroma içerisinde matür kemik trabekülleri (H&E X 200)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-71 Referans Numarası: 468

ALTMIŞ BEŞ YAŞ VE ÜSTÜ MULTİPL MYELOM TANILI HASTALARIN GERİYE DÖNÜK OLARAK İNCELENMESİ

Ali Tunç[1], Tuba Özkan Tekin[2], Selin Küçükyurt[2], Umut Yılmaz[2], Eda Kantarcı[2], Damla Ortaboz[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Muhlis Cem Ar[2], Zafer Başlar[2], Yıldız Aydın[2], Ayşe Salihoğlu[2]

[1]Muş Devlet Hastanesi İç Hastalıkları
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Giriş: Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin monoklonal proliferasyonu ile nitelenen hematolojik bir malignitedir. MM sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Buna rağmen yaşlı MM hastalarıyla ilgili sınırlı veriler mevcuttur.

Amaç ve Yöntem: Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında MM tanısı alan ≥ 65 yaş hastaların demografik, klinik, laboratuvar, histopatolojik özelliklerini, tedaviler, tedavi yanıtları, sağkalım ve sağkalım üzerinde etkili olan faktörleri geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

Bulgular: Çalışmaya 123 hasta dahil edildi (67 erkek, 56 kadın, ortanca yaş: 71). Ortanca takip süresi 28, (aralık: 1-117), ortanca genel sağkalım (OS) süresi 46, ortanca progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 17 ay olarak saptandı. Beş yıllık sağkalım %44 idi. Takiplerde 78 (%63.4) hasta kaybedildi. Hastalar 65-69, 70-74, ≥75 yaş olarak gruplandırıldığında artan yaş ile OS'de azalma saptandı (sırasıyla: 68, 45, 36 ay *p*:0.022) (Şekil 1). Sağkalımı en iyi yansıtan R-ISS (revize uluslararası evreleme sistemi) oldu, artan evre ile azalan OS ilişkisi saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (OS 73, 46, 28 ay *p*:0.247). Tanı sırasında en sık saptanan CRAB (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik lezyonu) bulgusu litik kemik lezyonları idi (%64.3). Birinci basamakta uygulanan tedaviler Şekil 2'de gösterilmiştir. Birinci basamakta MPV PFS bakımından VD ve VCD'den üstün bulundu (PFS sırasıyla 23, 11, 16 ay *p*:0.03) (Şekil 3). Birinci basamakta ≥ PR yanıt elde edilmesi daha uzun OS ile ilişkili bulundu (66 aya karşılık 44 ay p:0.015). Hastalar 2. basamakta bortezomib veya lenalidomid temelli tedaviler, talidomid ve deksametazon, melfalan içeren tedaviler aldı. İkinci basamakta RD, bortezomib temelli rejimlere üstün bulunmadı (OS sırasıyla 60'a karşı 66 ay, p:0.979, PFS sırasıyla 17'ye karşı 16 ay p:0.576). İkinci basamakta ≥PR yanıt oranı %33.3 idi. Otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanan hasta sayısı 11'di ve OS anlamlı olmasa da daha uzundu (66'ya karşı 45 ay, *p*:0.256). Tek değişkenli analiz sonucunda OS'de etkili risk faktörleri olarak yaş, hemoglobin, kreatinin, kalsiyum, albümin, ekstramedüller hastalık (EMH) ve kemik iliği plazma hücre oranı bulundu (Tablo 1). Tek değişkenli analizde anlamlı etkileri olan değişkenler ile yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde albümin düzeyi (< 3.5 gr/dl), EMH varlığı ve kemik iliği plazma hücre oranı (Roc curve analizi ile cutoff değeri 26.5) anlamlı kalmıştır (Tablo 2). Değişkenlerin risk katsayıları (HR) birbirine benzer bulundu ve ağırlıkları da benzer kabul edilip "üç durum da yok ise 0, herhangi biri var ise 1, ikisi var ise 2, üçü birden var ise 3" şeklinde skorlandı. Skoru 0 olanların ortanca OS'si 108, skor 1'in 55, skor 2'nin 25 ve skor 3'ün 12 ay olarak hesaplanmıştır (p<0.001) (Şekil 4).

Sonuç: Yaşlı MM hastaları basit ve güvenilir prognostik evreleme sistemlerine ihtiyaç duymaktadır. Albümin, EMH ve kemik iliği plazma hücre oranı parametrelerinden oluşan prognostik skor metodu ≥ 65 yaş hastalarda OS oranlarını ortaya koydu. Bu skorun başka merkezlerin yaşlı MM hasta gruplarında da valide edilmesi planlandı.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom (MM), Yaşlı popülasyon, sağkalım, Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN)

Tablo 1

		n	Ortanca OS (ay)	95%CI	p değeri	Ortanca PFS (ay)	95%CI	p değeri
Yaş	65-69	47	68	57.74-78.26		16	9.81-22.19	0.225
	70-74	36	45	24.43-65.57	**0.022**	15	12.13-17.87	
	≥75	40	36	22.15-49.85		27	10.15-43.85	
Cinsiyet	Kadın	56	48	30.65-65.35	0.611	16	5.94-26.06	0.435
	Erkek	67	46	20.60-71.40		20	12.80-27.20	
MM alt tip	IgA	33	46	15.05-76.96		24	3.11-44.90	
	IgG	65	60	36.16-83.84	0.696	16	13.24-18.76	0.908
	Hafif zincir	21	45	43.34-46.66		24	3.93-44.07	
D.S. evresi	1	12	48	0.00-117.02		9	0.24-17.77	
	2	28	60	33.33-86.67	0.588	23	14.48-31.52	0.625
	3	83	45	35.29-54.71		17	12.13-21.88	
ISS evresi	1	19	48	14.95-81.05		30	17.97-42.03	
	2	40	60	37.94-82.06	0.255	12	8.64-15.36	0.651
	3	58	36	18.66-53.34		17	12.58-21.42	
R-ISS evresi	1	17	73	27.92-118.08		30	18.93-41.08	
	2	82	46	26.39-65.62	0.247	15	10.29-19.71	0.624
	3	18	28	15.32-40.67		16	11.04-20.96	
Hgb	≥10 gr/dl	62	66	41.11-90.89	**0.033**	24	14.65-33.35	0.303
	<10 gr/dl	61	29	18.65-39.35		15	10.11-19.90	
Kreatinin	<2 mg/dl	102	60	39.10-80.90	**<0.001**	20	13.67-26.33	0.426
	≥2 mg/dl	20	22	16.47-27.53		14	5.46-22.54	
Serum Kalsiyumu	<11 mg/dl	104	60	45.26-74.74	**0.013**	20	13.60-26.40	0.155
	≥11 mg/dl	16	14	6.16-21.84		13	8.03-17.97	
Beta 2 mikroglobulin	<5500ng/ml	58	60	36.73-83.27	0.092	15	4.70-25.30	0.939
	≥5500ng/ml	59	39	23.96-54.04		17	12.51-21.49	
LDH	Yüksek	32	25	10.87-39.13	0.122	14	9.54-18.46	0.768
	Normal	89	55	40.67-69.34		20	13.72-26.28	
Albümin	<3.5 gr/dl	50	28	16.45-39.55	**0.006**	14	6.57-21.43	0.669
	≥3.5 gr/dl	71	60	36.73-83.27		23	14.21-31.79	
Hafif zincir oranı	<100	78	46	38.66-53.34	0.449	20	13.42-26.58	0.08
	≥100	30	36	10.24-61.80		12	6.44-17.56	
EMH varlığı	Olan	38	28	7.68-48.32	**0.044**	14	9.92-18.08	0.055
	Olmayan	85	64	51.76-76.24		24	14.33-33.67	
Plazma hücre oranları	<%26,5	50	67	52.46-81.55	**0.013**	20	9.55-30.46	0.304
	≥%26,5	56	36	16.40-55.60		14	8.07-19.93	
Amiloidoz varlığı	Olan	9	24	0.00-49.37	0.627	10	5.94-14.06	0.857
	Olmayan	114	48	34.14-61.86		17	10.48-23.52	
Litik lezyon varlığı	Olan	74	46	30.13-61.87	0.778	17	9.28-24.72	0.973
	Olmayan	41	52	22.60-81.40		23	12.45-33.55	
CCI	<2	92	55	36.52-73.48	0.266	17	11.78-22.22	0.559
	≥2	26	45	25.18-64.82		24	12.16-35.84	

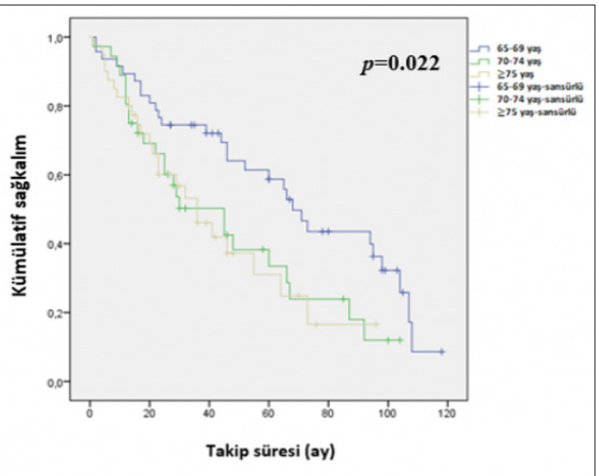
Tablo 1: Hastaların değişkenlere göre genel ve progresyonsuz sağkalım dağılımları

Tablo 2

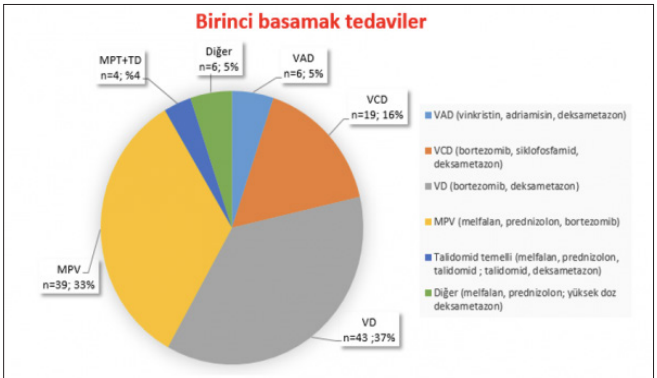
	S.H.	p	HR	%95 G.A.
Albümin	0.274	0.003	2.278	1.332-3.895
EMH	0.278	0.003	2.312	1.341-3.985
PH düzeyi	0.286	0.002	2.431	1.388-4.258

*Albümin ≤3.5 gr/dl olan hastalar, EMH: Ekstramedüller hastalık varlığı, PH düzeyi: Kemik iliği plazma hücre oranı ≥ %26.5, S.H: Standart Hata, HR: Hazard ratio G.A: Güven aralığı

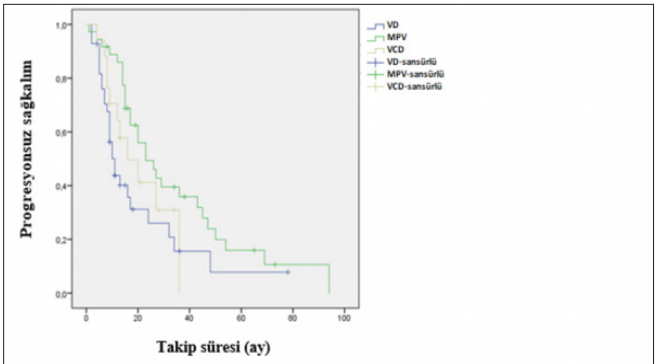
Tablo 2: Çok değişkenli Cox regresyon analizi



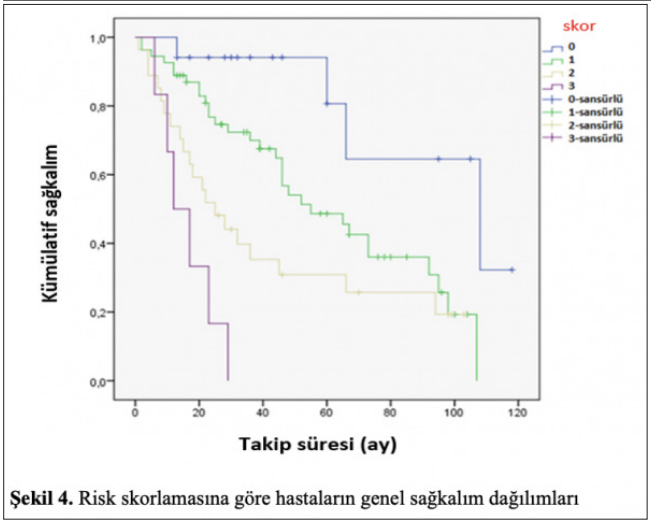
Şekil 1. Yaş gruplarına göre hastaların genel sağkalım dağılımları



Şekil 2. Birinci basamakta uygulanan tedavilerin dağılımı



Şekil 3. Birinci basamakta uygulanan tedavilere göre hastaların progresyonsuz sağkalım dağılımı



Şekil 4. Risk skorlamasına göre hastaların genel sağkalım dağılımları

Erişkin Akut Lösemiler

P-72 Referans Numarası: 470

REFRAKTER AML DE GLASDEGİB KULLANIMI

Tahir Alper Cinli[1], İstemi Serin[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]

[1]İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Akut myeloid lösemi (AML), sıklıkla kötü prognoz ile seyreden agresif bir hematolojik malignitedir. Glasdegib (PF-04449913) oral, seçici, küçük moleküllü bir hedgehog sinyal yolu inhibitörüdür. Düşük doz sitozin arabinozid ile birlikte, 70 yaş üzerinde veya YİT uygun olmayan yeni teşhis edilmiş AML hastaları arasında kullanım için onay almıştır. Bu vaka serisi ile, 4 hastada düşük doz sitozin arabinozid(LDAC) + glasdegib kombinasyonu tecrübemizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu 1: Yetmiş altı yaş erkek hasta acil servise halsizlik nedeniyle başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde lökosit 6700/mm^3, nötrofil 930/mm^3, monosit 3410/mm^3, hemoglobin 10,5 g/dl, laktat dehidrogenez (LDH) 460 IU/L saptandı. Flowsitometri ve patolojik inceleme ile AML tanısı alan hastanın sitogenetik incelemesinde özellik yoktu. Hastaya 2+5 (idarubisin 12mg/m2 D1-2 ve sitozin arabinozid 100mg/m2 D1-5) indüksiyon tedavisi verildi. Hastanın 28. gününde yapılan periferik yaymasında yaygın blast saptanması üzerine, tedavisine LDAC ve glasdegib ile devam edilmesine karar verildi. Hasta tedavinin 1. ayında pnömoni nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2: Yetmiş dört yaşında kadın hasta, ekimoz nedeniyle acil servise başvurdu. Diğer sistem mueyeneleri olağan olan hastanın yapılan tetkiklerinde lökosit 198000/mm^3, hemoglobin 6,8 g/dl, trombosit 23000/mm^3, LDH 698 U/L saptandı. Flowsitometri ve patolojik inceleme ile AML tanısı alan hastanın sitogenetik incelemesinde özellik yoktu. Hastaya 2+5 indüksiyon tedavisi verildi. Tedavinin 28 gününde yapılan kemik iliği biopsisinde blast yüzdesi %35'e gerileyen hastanın performansının re-indüksiyon veya kurtarma tedavilerine uygun olmaması sebebiyle LDAC ve glasdegib ile devamı planlandı. Hastanın tedavisinin 2. Gününde, elektrokardiyografisinde QT uzaması gelişmesi üzerine olası etkileşim gösteren antifungal tedavisi kesildi. Takiplerinde 2 defa pnömoni atağı olan hasta, takibinin 5. ayında pnömoni nedeniyle kaybedildi.

Olgu 3: 70 yaşında erkek hasta kronik myelomonositer lösemi tanısı ile hematoloji kliniğinde takipli iken derinleşen sitopeni ve artış gösteren lökositoz nedeniyle yapılan tetkiklerinde lökosit 26580/mm^3, nötrofil 2760/mm^3, monosit 17440/mm^3, hemoglobin 10,4 g/dl, LDH 485 IU/L saptandı; flowsitometri ve patolojik inceleme ile AML tanısı alan hastanın sitogenetik incelemesinde özellik yoktu. Hastanın indüksiyon tedavisi desitabin + venetoklaks olarak planlandı. Sitopenileri derinleşen, tedaviyi doz modifikasyonlarına rağmen tolere edemeyen ve performansı tedavi devamı için elverişli olmayan hastanın tedavisi, LDAC ve glasdegib ile değiştirildi. Tedavisinin 1. ayında gastrointestinal hemoraji gelişti, 4. ayında ise pnömoni nedeniyle hasta kaybedildi.

Olgu 4: 71 yaşında erkek hasta halsizlik nedeniyle hematoloji polikliniğe başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde ciltte ekimozları mevcuttu, konjunktivalar soluk, ve taşikardikti. Tetkiklerinde lökosit 2420 /mm^3, Hb 7,9 g/dl, trombosit 19000/mm^3, üre 65 mg/dl, kreatinin 0,9 mg/dl ve LDH 109 U/L olarak saptandı. Flowsitometri ve patolojik inceleme ile AML tanısı alan hastanın sitogenetik incelemesinde 5 q ve 7q delesyonu saptandı. Hastanın ileri yaşta olması nedeniyle indüksiyon kemoterapisinde desitabin tercih edildi. Desitabinin 2. kürü sonrası derin sitopeni ve pnömonisi nedeniyle tedavisi sonlandırıldı.Hastaya LDAC + glasdegib tedavisi başlandı.Tedavisinin 1. ayında pnömoni nedeniyle kaybedildi.

Tartışma: Toplam 4 hastada glasdegib + LDAC kombinasyon tedavisini erken erişim programı ile uyguladık.Hastaların ortalama sağkalımı 2,8 ay olarak saptandı.Dört hastada da febril nötropeni, pnömoni ve septisemi, bir hastada ise QT uzaması görüldü.Bir hastamızda ise gastrointestinal hemoraji gelişti.Hastalarımızda glasdegib, gerek yanıt oranlarının düşük olması, gerek yan etki profilinin yüksek seyretmesi nedeniyle beklenen başarıyı göstermedi. Tedavideki bu başarısızlığın nedeni erken erişim programına hastaların ancak refrakterlik durumunda dahil olmalarından kaynaklanmış olabilir.

Anahtar kelimeler: Glasdegib, refrakter AML, düşük doz sitozin arabinozid

Kaynaklar

Shallis RM et all. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev. 2019 Jul;36:70-87.

Bowman RL et all. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. Cell Stem Cell. 2018 Feb 1;22(2):157-170.

Döhner H et all. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015 Sep 17;373(12):1136-52.

Dombret H, et all. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30%blasts. Blood. 2015 Jul 16;126(3):291-9.

Zeidan AM et all. Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States. Blood Adv. 2020 May 26;4(10):2192-2201.

Kantarjian HM et all. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2670-7

Wei AH et all. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15):1277-1284.

Olguların demografik verileri ve klinik özellikleri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	ECOG Performans Statüsü	Tanı	Karyotip	ELN2017 Risk Grubu	Glukoloğlı Önerisi Tedavi	Glukoloğlı Kullanım Süresi	Yan Etki	Ölüm Nedeni
1	76	Erkek	ECOG 1	De novo AML	Olumlu	Orta	2+5 (İdarubisin Sitozin Arabinozid)	1 ay	Febril Nötropeni, pnömoni	Pnömoni
2	74	Kadın	ECOG 2	De novo AML	Olumlu	Orta	2+5 (İdarubisin Sitozin Arabinozid)	5 ay	QT uzaması, febril nötropeni, pnömoni	Pnömoni
3	70	Erkek	ECOG 0	Sekonder AML	Olumlu	Orta	Dexlabin +Venetoklaks	4 ay	Gastrointestinal kanama, febril nötropeni, pnömoni	Pnömoni
4	71	Erkek	ECOG 0	De novo AML	Komplekx	Yüksek	Dexlabin	1 ay	Febril nötropeni, pnömoni	Pnömoni

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-73 Referans Numarası: 369

CLL/SLL TAKLİDİ GÖSTEREN BİR WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİ VAKASI

Shehla Shabanova[1], Alamdar Jafarov[1], Valeh Hüseynov[2]

[1]Azerbeycan Tıp Üniversitesi
[2]Ulusal Hematoloji Ve Transfüzyon Merkezi

Özet: Waldenström Makroglobulinemisi (WM) İmmunglobulin (Ig)M protein artışı ile karakterize lenfoplazmasitik lenfomadır. Anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, lenfadenopati, hipervizkosite hastalığın klinik özelliklerindendir. Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük hücreli lenfoma (CLL/SLL) yine aynı ana kolun-Lenfoproliferatif hastalıklar grupunun LAP, hepatosplenomagali, lenfositoz izlenen indolent seyirli hematoloji malignitesidir. Bu çalışmadaki amacımız CLL/SLL tanısının (hem Kemik iliği, hem lenf nodu biopsi sonucunda dominant olmasına rağmen) laboratuar değişimi izlenmese de aynı hastada Waldenström hastalığına özgü şikayetler,hiperviskozite sendromunu hesaba katarak tedavi gecikdirmemizin gerekliliğidir.

Olgu: 68 yaşlı bayan hasta bir yıl önce rutin kan tahlilinde ESR yüksekliyi nedeniyle poliklinik bölümümüze baş vuruyor. Fizik müayinede klinik şikayet yok, Hemogramda Lökosit 6.22 x10^ 9/L, Neu 3.7x10^ 9/L, Lenf 1.96, Hb 12.5 g/dl, PLT 123x10^ 9/L, ESR 115mm/30deq, ANA1/320, Anti DS – DNA 34. RF 20, TSH 0.98, CRP 0.58, LDH 368 U/L,Ig A 1.2g/L, Ig G 11.2g/L, igM 20g/L, beta 2 mikroglobulin-3.2 mcg/ml, Düz Coombs 1 pozitif, Göğüs ve Batın BT: farklı lokalizasyonda en büyüyü 3,5 sm olan LAP-lar, Karaciyer 155 mm, Dalak 148 mm, Periferik Lenf Nodu USM: Periferik Lap (Koltuk Altı 30 mm) Hasta bölümümüze lenf nodu eksizyonel biyopsi sonucu ile başvurmuştur. Periferik lenf nodu Patohistolojik Sonuçu: Kronik Lenfositik lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma (CLL/SLL)(CD20+CD5+, BCL2 yaygın pozitif, CD23yaygın zayıf pozitif, CD15 tek-tek pozitif, CyclinD1, CD30 boyama negatif. K67 %15-20. Hastaya Kemik iliği trepan biyopsi yapılarak patohistoloji müayineye gönderildi. Sonuc: Hafif retikulin lif artışı gösteren Kronik Lenfositik lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma (CLL/SLL) ile uyumlu CD20+,CD3-,CD5+, CD23+,BCL2+,BCL1-,CD10-. Kİ aspirasyon sonucunda 7.8% plazmatik hücre, rulo indeksi izlenmiştir.limfosit %39, Flow Cytometri: CD138+,CD38+, CD56-, CD117-,CD19-.CD20+,Cd43+,CD200+

IgM dikkate alınarak serum ve idrar immünfiksasyonu yapıldı. İdrar immünfiksasyonunda kappa, lambda atılımı saptanmadı,Serum immünfiksasyonunda İgM-25.73g/L kappa hafif zincir-8.97g/L,Kappa/lambda oranı-7.06 tespit edildi. MYD 88 genetik test pozitif sonuçlandı.

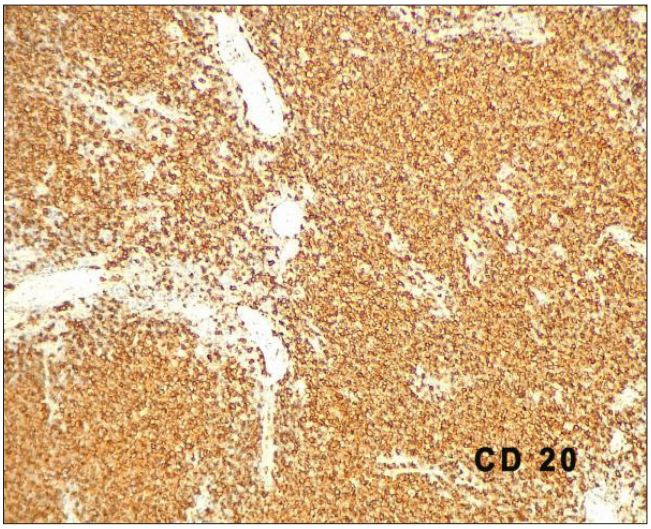
Bir süre takip kararı alınan hastanın klinik şikayetleri kısa süre sonra kötüleşti, şiddetli baş ağrısı,baş dönmesi,burun kanaması, kulak çınlemesi,halsızlık ve kilo kaybı şeklinde kendini gösterdi. Laboratuar tahlillerde de İg M, total protein düzeyinde hızlı artım izlendi. Hemen Plazmaferez kararı alndı, 2 kür Plazmoferez sonrası hastada burun kanaması ve kulak çınlaması şikayeti kısmen geriledi. Plazmoferezle birlikte Rituximab+Bendamustin+ haftalık Bortezomib protokolü şeklinde tedavi başlatıldı. Artan periferik nöropati ve ekstremitelerde şiddetli ağrı nedenile Bortezomib stoplanarak, haftalık Rituximab (Mabthera) + haftalık Plazmoferez tedavisile devam edildi. 3 hafta sonra Ig M 47 g/L-den 13 g/L geriledi ve kontrola alınamayan şikayetlerde gerileme izlendi, tedavisi devam ediyor.

Sonuç: İki ayrı hematoloji malignitenin aynı hastada olması oldukça ilgi çekicidir. Hem Kemik iliği biyopsi sonucu, hem de lenf nodu biyopsi sonucu CLL/SLL yönündeyken "Watch and Wait " taktikiyle hasta takip edilirken, Hiperviskozite sendromu ve ona bağlı tüm ağırlaşmalar izlenildi. Bu nedenle Waldenström hastalığının tedavisi başlanıldı. Olgumuzda birinci basamak tedaviye direnç ve yan şikayetler gözlenmiş olup, haftalık Rituksimab bazlı tedavi ve haftalık plazmoferezden ise yanıt alındı.

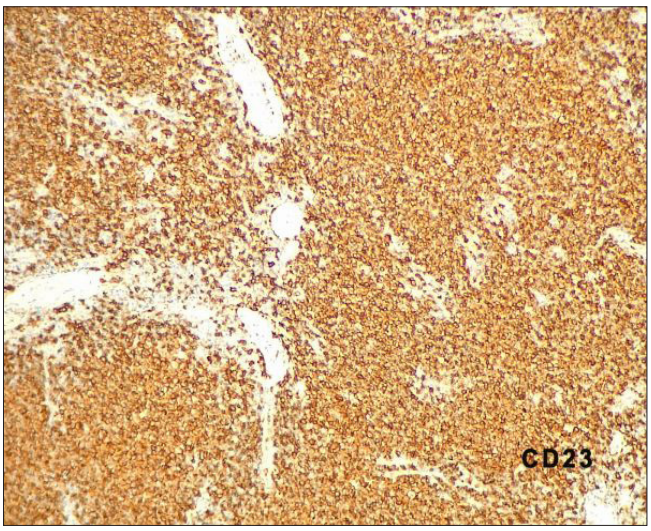
Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik lösemi/ Küçük Lenfositik Lenfoma, Waldenström Makroglobulinemisi, Hiperviskozite sendromu, İgM

Kaynaklar

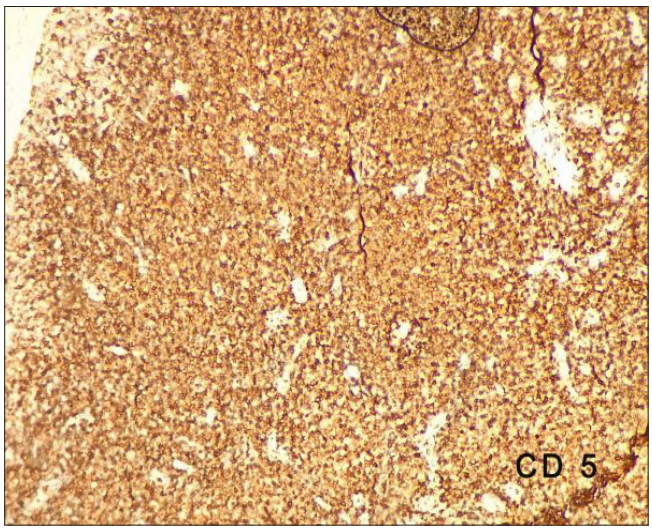
1. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Gertz MA, Am J Hematol. 2019 Feb;94(2):266-276. doi: 10.1002/ajh.25292.
2. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, Tedeschi A, Buske C; ESMO Guidelines Commit
3. NCCN Guidelines for Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma V.1.2022 – Annual on 04/16/21
4. NCCN Guidelines for Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma V.1.2021 – Annual on 04/20/20
5. Costa PZ, Chorão P, Póvoa A, Vieira P, Cabrera H, Mendes O, et al. Waldenström macroglobulinemia and cerebral venous thrombosis:From diagnosis to complication. Case Rep Med. 2019;2019:3. Article ID 9581605. doi:10.1155/2019/9581605. Pub.Med
6. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia:2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92:209–17



Lenf Nodu biopsi sonucu CD20

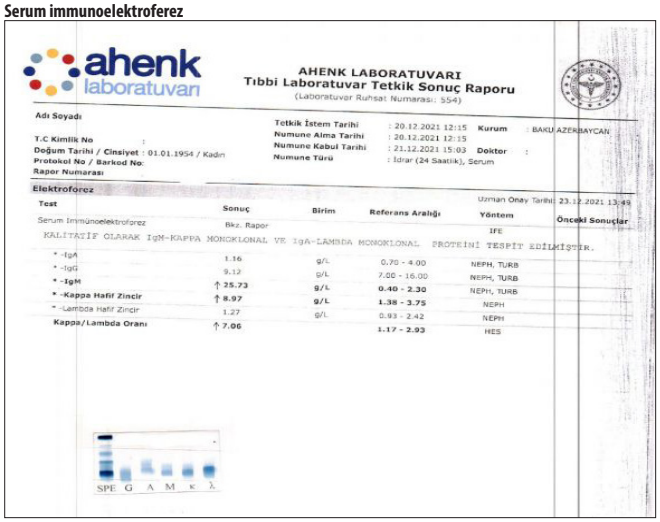


Lenf Nodu biopsi sonucuCD23



Lenf Nodu biopsi sonucuCD5

Serum immunoelektroferez



ahenk laboratuvarı

AHENK LABORATUVARI
Tıbbi Laboratuvar Tetkik Sonuç Raporu
(Laboratuvar Ruhsat Numarası: 554)

Adı Soyadı :
T.C Kimlik No :
Doğum Tarihi / Cinsiyet : 01.01.1954 / Kadın
Protokol No / Barkod No:
Rapor Numarası

Tetkik İstem Tarihi : 20.12.2021 12:15 Kurum : BAKU AZERBAYCAN
Numune Alma Tarihi : 20.12.2021 12:15
Numune Kabul Tarihi : 21.12.2021 15:03 Doktor :
Numune Türü : İdrar (24 Saatlik), Serum

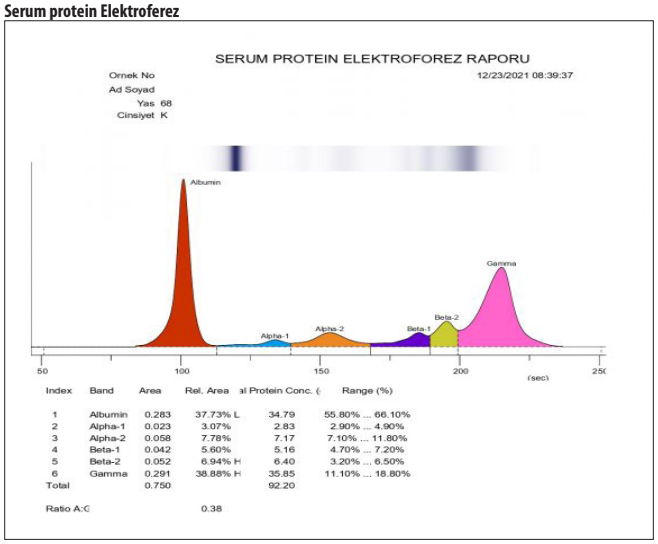
Elektroforez

Uzman Onay Tarihi: 23.12.2021 13:49

Test	Sonuç	Birim	Referans Aralığı	Yöntem	Önceki Sonuçlar
Serum immünoelektroforez	Bkz. Rapor			IFE	
KALİTATİF OLARAK IgM-KAPPA MONOKLONAL VE IgA-LAMBDA MONOKLONAL PROTEİNİ TESPİT EDİLMİŞTİR.					
* -IgA	1.16	g/L	0.70 - 4.00	NEPH, TURB	
* -IgG	9.12	g/L	7.00 - 16.00	NEPH, TURB	
* -IgM	↑ 25.73	g/L	0.40 - 2.30	NEPH, TURB	
* -Kappa Hafif Zincir	↑ 8.97	g/L	1.38 - 3.75	NEPH	
* -Lambda Hafif Zincir	1.27	g/L	0.93 - 2.42	NEPH	
Kappa/Lambda Oranı	↑ 7.06		1.17 - 2.93	HES	

SPE G A M K λ

Serum protein Elektroferez



SERUM PROTEIN ELEKTROFOREZ RAPORU

Ornek No
Ad Soyad
Yas 68
Cinsiyet K

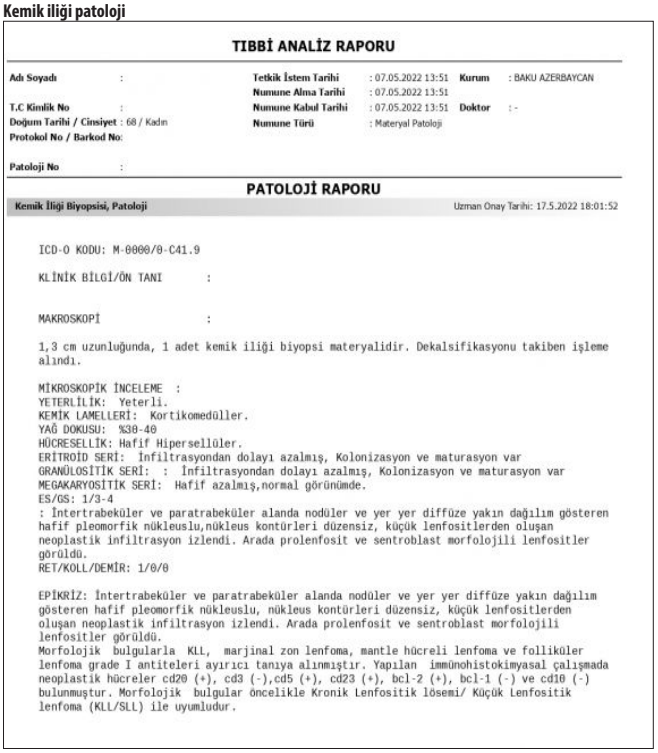
12/23/2021 08:39:37

Albumin
Alpha-1
Alpha-2
Beta-1
Beta-2
Gamma
50
100
150
200
(sec)

Index	Band	Area	Rel. Area	al Protein Conc. (	Range (%)
1	Albumin	0.283	37.73% L	34.79	55.80% ... 66.10%
2	Alpha-1	0.023	3.07%	2.83	2.90% ... 4.90%
3	Alpha-2	0.058	7.78%	7.17	7.10% ... 11.80%
4	Beta-1	0.042	5.60%	5.16	4.70% ... 7.20%
5	Beta-2	0.052	6.94% H	6.40	3.20% ... 6.50%
6	Gamma	0.291	38.88% H	35.85	11.10% ... 18.80%
Total		0.750		92.20	

Ratio A:G 0.38

Kemik iliği patoloji



TIBBİ ANALİZ RAPORU

Adı Soyadı :
T.C Kimlik No :
Doğum Tarihi / Cinsiyet : 68 / Kadın
Protokol No / Barkod No:
Patoloji No :

Tetkik İstem Tarihi : 07.05.2022 13:51 Kurum : BAKU AZERBAYCAN
Numune Alma Tarihi : 07.05.2022 13:51
Numune Kabul Tarihi : 07.05.2022 13:51 Doktor : -
Numune Türü : Materyal Patoloji

PATOLOJİ RAPORU

Kemik İliği Biyopsisi, Patoloji — Uzman Onay Tarihi: 17.5.2022 18:01:52

ICD-O KODU: M-8000/0-C41.9

KLİNİK BİLGİ/ÖN TANI :

MAKROSKOPİ :

1,3 cm uzunluğunda, 1 adet kemik iliği biyopsi materyalidir. Dekalsifikasyonu takiben işleme alındı.

MİKROSKOPİK İNCELEME :
YETERLİLİK: Yeterli.
KEMİK LAMELLERİ: Kortikomedüller.
YAĞ DOKUSU: %30-40
HÜCRESELLİK: Hafif Hipersellüler.
ERİTROİD SERİ: İnfiltrasyondan dolayı azalmış, Kolonizasyon ve maturasyon var
GRANÜLOSİTİK SERİ: : İnfiltrasyondan dolayı azalmış, Kolonizasyon ve maturasyon var
MEGAKARYOSİTİK SERİ: Hafif azalmış,normal görünümde.
ES/GS: 1/3-4
: İntertrabeküler ve paratrabeküler alanda nodüler ve yer yer diffüze yakın dağılım gösteren hafif pleomorfik nükleuslu,nükleus kontürleri düzensiz, küçük lenfositlerden oluşan neoplastik infiltrasyon izlendi. Arada prolenfosit ve sentroblast morfolojili lenfositler görüldü.
RET/KOLL/DEMİR: 1/0/0

EPİKRİZ: İntertrabeküler ve paratrabeküler alanda nodüler ve yer yer diffüze yakın dağılım gösteren hafif pleomorfik nükleuslu, nükleus kontürleri düzensiz, küçük lenfositlerden oluşan neoplastik infiltrasyon izlendi. Arada prolenfosit ve sentroblast morfolojili lenfositler görüldü.
Morfolojik bulgularla KLL, marjinal zon lenfoma, mantle hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma grade I antiteleri ayırıcı tanıya alınmıştır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada neoplastik hücreler cd20 (+), cd3 (-),cd5 (+), cd23 (+), bcl-2 (+), bcl-1 (-) ve cd10 (-) bulunmuştur. Morfolojik bulgular öncelikle Kronik Lenfositik lösemi/ Küçük Lenfositik lenfoma (KLL/SLL) ile uyumludur.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-74 Referans Numarası: 370

ESENSİYEL TROMBOSİTEMİYE SEKONDER MİYELOFİBROZİSDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ, OLGU SUNUMU

Nuray Mammadova[1], Valeh Hüseynov[1], Neslihan Şanlı Mandacı[1], Aynur Gadirova[1], Gülşah Akyol[1], Kemal Fidan[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi*

Giriş: Miyelofibroz, de novo (primer) veya esansiyel trombositoz, polisitemi vera sonrası (sekonder) gelişen klonal bir miyeloproliferatif hastalıktır. Primer miyelofibroz, kronik miyeloproliferasyon, atipik megakaryositik hiperplazi ve kemik iliği fibrozisi ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. PMF, kronik miyeloproliferatif hastalıklar arasında en az görülenidir. Esansiyel trombositemi (ET), aşırı klonal trombosit üretimi ile karakterize edilen bir BCR-ABL1 negatif miyeloproliferatif neoplazmdır (MPN). Burada ET sekonder miyelofibroz tanılı hastanın allojenik kök hücre nakli sürecini sunacağız.

Olgu Sunumu: Bilinen kronik hastalığı olmayan 20 yil önce appendektomi öyküsü olan 45 yaş erkek hasta 2017 yılında iş kazası nedeniyle yapılan splenektomi sonrası bulantı, kusma şikayetleri ile hematoloji polikliniğine başvurmuş ve ET tanısı konmuştur. 6 kez aferez yapılan hasta tarafımıza başvuranadek 4 yıl hidroksiüre+anagrelid, 5 ay peg-interferon alfa, sonrasında yeniden hidroksiüre+anagrelid, son aylar jakawi kullanmıştır. Hastanın kemik iliği biyopsi sonucu 2/3 orta derecede fibrozis, flow blast değeri 3,5% olarak saptanmıştır. Tam uyumlu kardeş vericiden RIC (fludarabin-busulfan) protokolü ile allojenik kök hücre nakli (KHN) planlanan hastanın -2.gününde sol tarafında kuvvet kaybı olması üzerine çekilen kranial CT+MRI da akut diffüzyon kısıtlılığı görüldü. Nöroloji önerileri uygulandıktan 24 saat sonra çekilen MRI da aynı alanda izlenen trombüs tamamen ortadan kalktığı gözlendi. Protokolün 0.gününde total CD34 sayısı 5.28x10 ^ 6 ve canlılığı 99.9% olan kök hücre ürünü verilen hastanın +18.günün nötrofil engrafmanı, +20.gününde trombosit sayına bakmazsızın trombosit engrafmanı kabul edildi. Hasta +24.gününde hiç bir şikayeti olmadan poliklinik takibe alınmakla eve gönderildi.

Tartışma: Primer ve sekonder miyelofibroziste günümüzde halen tek şifa sağlayıcı tedavi seçeneği olan allojenik kök hücre nakli, ülkemizin Sağlık Bakanlığı endikasyon listesine göre DIPPS skoru orta-2 veya yüksek riskli birincil veya ikincil miyelofibrozisli hastalara önerilmektedir(1). Miyelofibrozisli olguların değerlendirmelerinde, özellikle toplam sağ kalım oranı literatürdeki birçok seriye göre yüksek görünmektedir(2).

Donör tipi, nakil sonuçlarını etkileyen önemli bir faktör olup, tam doku grubu uyumlu olmayan vericiden yapılan nakil ile relaps dışı mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir(3). Bu nedenle performans durumu iyi ve 65 yaş ve altındaki hastalara yüksek riskli hastalık varlığında allojenik nakil önerilmektedir(4). Schmol ve ark. tarafından yapılan bir retrospektif analizde engfratman süreleri değerlendirilmiştir. Miyelofibrozis tanılı 54 hastanın allojenik nakil sonrası değerlendirmelerinde nötrofil engraftmanının ortalama 22 günde, trombosit engraftmanının ise ortalama 25 günde gerçekleştiği ve özellikle trombosit engraftman sürelerinin, tam uyumlu kardeş vericiden yapılan nakillerde, akraba dışı nakillere göre anlamlı ölçüde kısa olduğu izlenmiştir(5). Optimum zamanlamanın belirlenmesi, JAK 1/2 inhibitörlerinin transplant protokolüne entegrasyonu ve transplantasyon dışı tedavilerle karşılaştırma dahil olmak üzere, MF hastaları için HKHT sonuçlarını iyileştirmek için ileriye dönük klinik çalışmalara devam edilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: esensiyel trombositemi, miyelofibrozis, allojenik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Tefferi A. et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014; 124: 2507- 13; quiz 615.
2. Cervantes F. et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009; 113: 2895-901.
3. Kroger N. et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood. 2015; 125: 3347-50.
4. Kroger NM. et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia. 2015; 29: 2126-33.
5. Schmohl JU. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis: A single center experience. Ann Hematol. 2016; 95: 973-83.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-75 Referans Numarası: 373

GLANZMANN TROMBASTENİSİ TANILI KIZ HASTADA AĞIR MENSTURAL KANAMALARININ ÖNLENMESİNDE REKOMBİNANT AKTİVE FAKTÖR VII PROFİLAKSİSİ

Zeliha Güzelküçük [1], Dilek Gürlek Gökçebay [1], Özlem Arman Bilir [1], Namık Yaşar Özbek[1], Neşe Yaralı [1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Giriş: Glanzmann trombastenisi, trombosit fibrinojen etkileşiminde rol alan ve trombosit agregasyonundan sorumlu trombosit membran glikoprotein IIb/IIIa (integrin αIIbβ3)'nın kalitatif veya kantitatif kusurlarının neden olduğu, nadir görülen kalıtsal, otozomal resesif geçişli kanama bozukluğudur (1). Hafiften ağır klinik tablolara kadar değişen ciddiyette mukokutanöz kanamalarla karşımıza çıkabilir (2). Burada rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) ile uzamış ağır menstural kanaması kontrol altına alınan Glanzman trombastenisi tanısıyla izlenen kız olgu sunulmak istenmiştir.

Olgu: 15 yaşında kız hasta, yenidoğan döneminden itibaren Glanzman trombastenisi nedeni ile takip edilmek olup uzamış ağır adet kanama nedeni ile başvurdu. Hastanın öyküsünde topuk kanı alındıktan sonra durdurulamayan kanaması olması sebebi ile tetkik edildiğinde Glanzman trombastenisi tanısı aldığı öğrenildi. Menarş öncesi ara ara olan burun kanaması ve diş eti kanaması dışında hayatı tehdit eden kanaması olmamıştı. Ailesinde bilinen kanama diyatezi öyküsü yoktu. İlk kez 2 yıl önce başlayan adet kanaması fazla olması (10-12 ped/gün), halsizlik, baş dönmesi yakınması ile başvurdu. Kalp yetmezliği bulguları ve derin anemisi mevcuttu. Trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu desteği ve traneksamik asit tedavisi verildi. Endokrinoloji bölümü ile değerlendirilerek oral konseptif tedavi eş zamanlı olarak başlandı ancak kanaması devam etti. Trombosit süspansiyonu verildikten sonra bakılan kollojen epinefrin ve kollojen ADP değerlerinde düzelme olmadığı görüldü. Kanama kontrolü sağlanamaması sebebi ile rFVIIa 90 mcg/kg dan 2 saat ara iki kez uygulandı ve kanamasının durduğu görüldü. Taburculuk sonrası dönemde oral kontraseptif, traneksamik asit tedavilerine devam edilmesine rağmen yaklaşık 6 kez hastaneye yatışı ve toplamda 8 ünite eritrosit süspansiyonu verilmesini gerektiren menstural kanaması oldu. Antifibrinolitik tedavi, hormonal tedavi ve trombosit süspansiyonu ile kontrol altına alınamayan menstural kanaması olması sebebi ile haftalık düşük doz rFVIIa ile profilaksi uygulanmaya başlandı. Profilaksi sonrası hastaneye yatış gerektirecek ciddi menstural kanaması olmadı.

Sonuç- Tartışma: Glanzmann trombastenisi tanılı hastalarda, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ciltte hafif ekimozlardan şiddetli ve hayatı tehdit eden kanamalara kadar farklı klinik bulgular görülebilir. Ciltte; peteşi, purpura, burun kanaması, gingival kanama ve menoraji sık olarak görülürken sindirim sistemi kanaması ve hematüri daha az görülür. Özellikle ergenlik dönemindeki kız çocuklarında menoraji tedavisinde güçlük yaşanabilir. Diğer mukozal kanamalarda olduğu gibi kanama kontrolünü sağlamak için lokal önlemler, antifibrinolitik ajanlar yeterli olmayabilir. Hastalarda tekrarlayan trombosit transfüzyonları yapılması ile GP IIb/IIIa ve HLA alloimmunizasyonu oluşabilmektedir. Bu durumda trombosit transfüzyonunun kanama kontrolünde etkinliği ortadan kalkar. Kanama atak tedavisinde trombosit transfüzyonlarından yanıt alınamadığında rFVIIa, kullanımının etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. rFVIIa, subendotelyal fibrin üretimini arttırarak etkisini göstermektedir. Maliyeti yüksek olması sebebi ile trombosit alloimmunizasyonu geliştiğinde trombosit ve antifibrinolitikler ile kontrol altına alınamayan kanamalarda kullanımı onaylanmıştır. Bizim hastamızda da trombosit süspansiyonu uygulanmasına rağmen kanaması devam etmesi üzerine rFVIIa uygulanmış ve kanama kontrolü sağlanmıştır. Aynı zamanda haftalık rFVIIa profilaksisi ile kanama hastanede yatış gerektiren kanama ataklarının önüne geçilmiştir. rFVIIa tedavisi akut kanama ataklarının etkin bir seçenek olarak kullanılabileceği gibi, rFVIIa ile profilaksi uygulanması ile Glanzmann trombastenili hastalarda hastaneye yatış gerektiren ciddi kanama epizotlarının engellenmesinde fayda sağlayacağı unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Glanzmann trombastenisi, menstural kanama, rekombinant aktive faktör VII

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-76 Referans Numarası: 374

BURKİTT LENFOMADA OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU:OLGU SUNUMU

Buğrahan Yiğit [1], Abdi İbrahim Sönmez[2], Handan Haydaroğlu Şahin[2]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Burkitt lenfoma (BL), myc geninin kromozom 8 üzerinde yer değiştirmesi ve regülasyon bozulması ile karakterize, oldukça agresif bir B hücreli non-Hodgkin lenfomadır (1). Epidemiyolojik ve tanısal amaçlar için, BL vakaları genellikle üç farklı klinik forma ayrılır: Endemik (Afrika), sporadik (endemik olmayan) ve immün yetmezlik ile ilişkili (2). BL, ekvator Afrika'daki tüm çocukluk çağı kanserlerinin yüzde 30 ila 50'sini oluşturur ve yılda 100.000 çocuk başına tahmini 3 ila 6 vaka insidansı vardır. Zirve insidansı dört ila yedi yaşındaki çocuklarda görülür ve erkek:kadın oranı yaklaşık 2:1'dir (2). Burada genç erişkin BL tanılı ve otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) yaptığımız ve remisyonda takip ettiğimiz olgumuzu sizlerle paylaşmak istedik.

Olgu: Yirmi beş yaş erkek hasta, Ekim 2020'de sol parotis, submandibuler ve servikal bölgede şişlik, kilo kaybı ve diğer B semptomları ile dış merkeze başvurmuş. Sol servikal lenf nodundan eksizyonel biyopsi yapılan hastamızın sonucu Burkitt lenfoma olarak gelmesi üzerine kliniğimize yönlendirilmiş. Yapılan PET-BT değerlendirmesinde; sol servikal bölgeden başlayıp arkus aortaya kadar uzanan konglomerüle lenf nodları izlenmesi üzerine yoğun tümör yükü nedenli hastamıza R-CHOP (rituksimab - siklofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednizolon) tedavisi planladık. Hastamızda HIV negatif saptandı. Sonrasında sırasıyla rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vincristin, metotreksat ile intratekal metotreksat ve sitarabin içeren R-CODOX-M protokolu sonrasında rituksimab, ifosfamid, sitarabin, etoposid ile intratekal metotreksat içeren R-IVAC protokolleri verdiğimiz hastamızın yanıt değerlendirmesi için çekilen PET-BT'sinde tam metabolik yanıt izlendi. Kemik iliği tutulumu olmayan hastamıza 2.kür R-CODOX-M ve 2. kür R-IVAC tedavilerini uyguladık. Kasım 2021 de çekilen PET-BT de hastada sol jugüler servikal alanda nüks progrese hastalık düşündüren yeni lenf nodları saptandı. Hasta progrese kabul edilerek gemsitabin bazlı R-GDP (rituksimab, gemsitabin, deksametazon, sisplatin) protokolüyle tedaviye devam edildi. Hastaya KİT planlanarak kardeşlerinden doku grubu gönderildi. Uyumlu kardeş bulunamayınca akraba dışı

donör taramasına geçildi. İkinci kür sonrası Nisan 2022 de çekilen PET-BT de hastamızda tam remisyon sağlandı. Allojenik nakil için uygun donör bulunamayan hastaya remisyona girmesi üzerine konsolidasyon amaçlı OKİT planlandı. Mobilizasyon sonrası 7.9x10^6 hücre toplanarak Mayıs 2022 de Be-EAM (bendamustin, etoposit, sitarabin, melfalan 140 mg) protokolüyle OKİT gerçekleştirildi. Naklin 11. gününde nötrofil, 18. gününde trombosit engraftmanı olan hastamızın 90. günde istenen PET-BT'sinde tutulum saptanmadı. OKİT 105. gününde olan hastamız remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç: Bilindiği gibi BL agresif seyirli bir lenfoma olup küratif tedavisi KİT'dir (2,3,4). Burada sunduğumuz hastamıza uygun doku grubu olan aile içi ve akraba dışı donör bulunamadığından hastaya OKİT uyguladık. Üç ayı aşan süre sonundaki yanıt değerlendirmesinde remisyonda olan ve takiplerine devam ettiğimiz hastamızdan sizlere bahsederek literatüre katkı sağlamak istedik.

Anahtar kelimeler: Burkitt Lenfoma, otolog kemik iliği transplantasyonu

Kaynaklar

1. Gastwirt JP, Roschewski M. Management of adults with Burkitt lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 Dec;16(12):812-822.
2. Graham BS, Lynch DT. Burkitt Lymphoma. 2021 Oct 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
3. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. Blood. 2021 Feb 11;137(6):743-750.
4. Maramattom LV, Hari PN et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Feb;19(2):173-9.

Erişkin Akut Lösemiler

P-77 Referans Numarası: 254

MEMEDE TEKRAR EDEN KİTLE: İZOLE MİYELOİD SARKOM

Furkan Derebaşı[1], Tahir Alper Cinli[2], İstemi Serin[2], Hasan Göze[2], Burçak Demir[2], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Myeloid sarkom (MS), 2008 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, kemik iliği dışında, maturasyonlu veya maturasyonsuz myeloid blastlardan oluşan tümör kitlesi olarak tanımlanır. MS, Akut myeloid lösemi (AML)'nin doğal seyri sırasında, hastaların %2-9'unda meydana gelir ve 5 ile 12 aylık medyan süreye sahip nadir bir hastalıktır. Avrupa Hematoloji Derneği, myeloid neoplazilerin çeşitli extramedüller belirtilerini tanımlamaktadır: 1) MS eş zamanlı AML, 2) Kemik iliği nakli sonrası ekstramedüller AML nüksü, 3) Kronik Myeloid Lösemi (KML) ya da myeloid neoplazilerin blastik fazı veya transformasyonu, 4) Normal kemik iliği ile herhangi bir myeloid neoplazinin olmadığı izole MS. Vaka sunumumuzda, remisyonda takip edilen bir AML vakasında rekürren relaps görülen meme kökenli MS tanılı oldukça nadir bir olgudan bahsedeceğiz.

Olgu: 45 yaşında kadın hasta, acil servise öksürük balgam şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan kan tetkiklerinde lökosit: 9807 /mm^3, hemoglobin: 7.8 g/dl, Plt.: 38000, üre:18 mg/dl, kreatinin: 0.58 mg/dl, ürik asit 5.44, laktat dehidrogenaz: 650 U/L, fibrinojen 461mg/dl, D-Dimer:1.1 mg/L saptanmıştır. Hastanın periferik yaymasında yaygın myeloid blastları mevcut idi ve trombosit sayısı 30.000 ile uyumlu geldi. Yapılan kemik iliği aspiratının flow sitometrisinde blast oranı: 85.9 % idi; aberran CD7 ve CD19 eskpresyonu gösteren, FAB M1/M2 ile uyumlu AML yönünden anlamlı olabilecek kemik iliği örneği olarak raporlandı. Genetik ek özellik saptanmadı. Hastaya 3+7 tedavisi (idarubisin 12mg/m^2 3 gün, sitozin arabinozid 200mg/m^2 7 gün) başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği blast oranı %5 in altında olan hastaya, konsolidasyon amacıyla 3 kür yüksek doz Ara-C (sitozin arabinozid 3000mg/m2, 3 gün) uygulandı. Allojenik kök hücre naklini kabul etmeyen hasta remisyonda takip edilirken, takibinin 33. ayında memede şüpheli kitle saptandı. Hastanın meme manyetik rezonans görüntülemesinde, sağ memede areola arkasında üst ve iç kadrana uzanan, en geniş alanda yaklaşık 7.5x3.5 cm'ye erişen, erken fazda yoğun kontrastlanan malign karakterli kitle lezyonu izlendi. Çekilen positron emisyon tomografisinde, sağ meme areola arkasında, üst ve iç kadrana uzanan irregüler şekilli, yaklaşık 7.2x3.3 cm boyutlarında ölçülen, sınırları düzensiz kitlesel lezyonda izlenen heterojen karakterde hafifçe artmış FDG tutulumu (SUmax:5.2), öncelikle lezyonun malign karakterli olduğunu düşündürdü. Hastaya görüntüleme eşliğinde sağ memeden tru-cut biopsi yapıldı. Patoloji sonucunda MPO (+), CD34 (+), CD117 (+), Tdt (-), PanCK (-) lösemik infiltrasyon gösteren kitle saptandı; eş zamanlı yapılan kemik iliği örnekleminde ise infiltrasyon yoktu. İzole MS olarak değerlendirilen hastaya, 3+7 tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası çekilen mamografide sağ meme alt iç kadranda retoareolar alanda 1 cm genişliğinde spiküle formlu malign karakterli nodüler dansite kitle mevcut olup kitlede belirgin regresyon gözlenmesi üzerine, tam uygun vericisi bulunan hastaya kurtarma tedavisi sonrasında allojenik kök hücre nakli uygulandı. Nakil sonrası tam kimerik olarak takip edilen, görüntülemelerinde herhangi bir kitle saptanmayan, remisyonda olan hastanın, takibinin 10. ayında, aynı memede 5.5 cm'lik kitle saptandı. Hastanın yeni kitlesinden alınan biopsi patoloji sonucu MPO (+), CD34 (+), CD117 (+), Tdt (-), PanCK (-) MS olarak yorumlandı. Genel durumunun kötü olması nedeniyle sistemik tedaviye uygun olmayan hastaya palyatif radyoterapi uygulandı. Takibinin 11. ayında gram negatif septisemiye sekonder kaybedildi.

Tartışma: AML takibinde izole meme kökenli MS oldukça nadir olsa da, akılda tutulması gereken bir klinik tablodur. Hastalık, izole MS olarak görülebildiği gibi sistemik lösemi nüksü olarak da görülebilmektedir. Bu durumda hastayı kök hücre nakline taşımak hastaya daha uzun bir OS sağlamaktadır. Nakil sonrasında görülen izole MS ile relaps, literatürde oldukça az sayıda benzeri olması nedeniyle tedaviyi kararını oldukça zorlaştırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, allojenik kök hücre nakli, miyeloid sarkom, prognoz

Kaynaklar

Wilson CS, Medeiros LJ. Extramedullary Manifestations of Myeloid Neoplasms. Am J Clin Pathol. 2015 Aug;144(2):219-39.

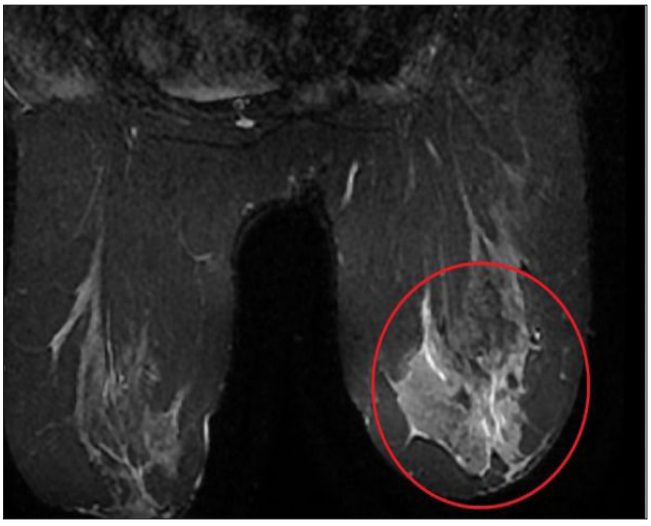
Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 May;17(5):263-267.

Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE, Bennett JM. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. Cancer. 1981 Sep 15;48(6):1426-37.

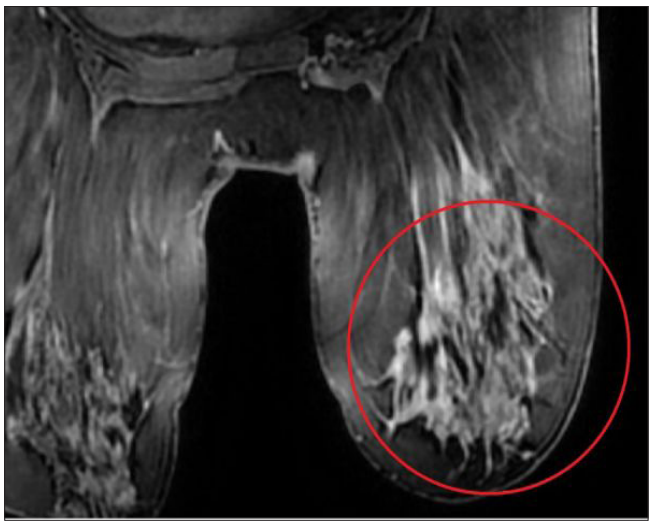
Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, Alonzo T, Lee JW, Kobrinsky N, Barnard DR, Wells RJ, Buckley JD, Lange BJ, Woods WG. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Oct;25(10):760-8.

Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, Keating MJ, O'Brien S, Brandt M, Pierce S, Freireich EJ, Medeiros LJ, Estey E. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. Cancer. 2008 Sep 15;113(6):1370-8.

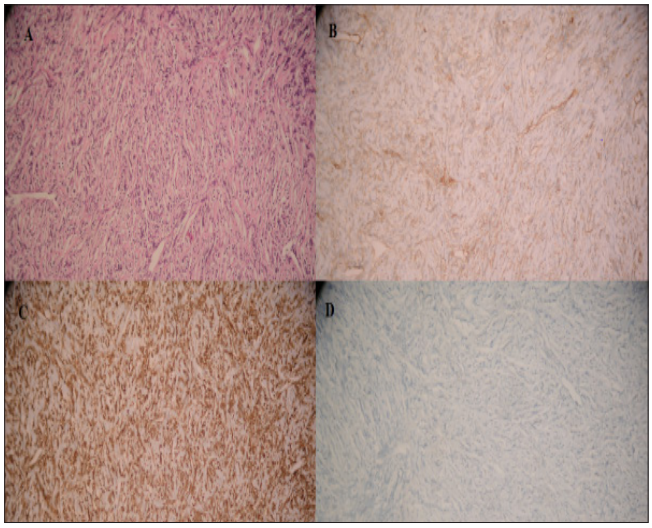
Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, Socié G, Rocha V, Mohty M; ALWP of EBMT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2011 Sep;96(9):1391-4.



Resim 1. Sağ meme parankiminde, yağ baskılı T2 sekansta aksiyel düzlem kesitte fibroglanduler dokularda ödem- ekspansiyon



Resim 2. Dinamik postkontrast T1A seride; sağ meme parankiminde, aksiyel düzlem kesitte fibroglanduler dokulardaki kontrastlanma



Resim 3. A. Hematoksilen- eozin, B. CD34, C. Miyeloperoksidaz (MPO), D. CD117 Boyaları

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-78 Referans Numarası: 473

KAN ALMA GİRİŞİMİ UYGULANAN ÇOCUK HASTALARDA SANAL GERÇEKLİĞİN AĞRI, KORKU VE DUYGUSAL GÖRÜNÜME ETKİSİ:RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Nazmi Kanad[1], Gülçin Özalp Gerçeker[2], İbrahim Eker[3], Hilal Susam Şen[3]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kalite Yönetim Birimi
[2]İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı
[3]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: İnvaziv girişimler çocuk hastalar için oldukça ağrılı ve streslidir. Sanal Gerçeklik (VR), çocuk hematoloji onkoloji polikliniğine başvuran hastalarda distraksiyon amacıyla kullanılabilir. Bu çalışmada, bir Çocuk Hematoloji ve onkoloji polikliniğinde kan alma girişimi uygulanacak 4-12 yaş arası çocuklarda ağrı giderme yöntemlerinden sanal gerçekliğin işlemle ilişkili ağrı, korku ve duygusal görünüme etkisi değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bu randomize kontrollü çalışmada, CONSORT kontrol listesiyle yönlendirilen paralel deneme tasarımı kullanılmıştır. Etik kurul ve kurum izni alınmıştır. Çocuk ve ailelerden bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır. Çalışma örneklemi (n = 69) blok randomizasyon kullanılarak VR grubuna (n = 34) ve kontrol grubuna (n = 35) ayrıldı. Kan alma girişimi öncesi ve sonrası çocuğun duygusal görünümü "Çocuklar için Duygusal Görünüm Ölçeği" ile değerlendirilmiştir. İşlemle ilişkili ağrı ve korkusu, çocuğun kendi özbildirimi, ebeveyn ve hemşire tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu amaçla Wong – Baker Faces Ağrı Derecelendirme Ölçeği ve Çocuk Korku Ölçeği kullanılmıştır. Hasta verilerinin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arasında duygusal görünüm, korku ve kaygı puanlarının karşılaştırılması Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında cinsiyet, yaş ortalaması, en son kan alınma tarihi, polikliniğe daha önce gelme durumu, yanında bulunan ebeveyn, ebeveyn yaşı, eğitim durumu, ilk denemede kan alma girişim başarısı açısından farklılık saptanmamıştır (p>.05). Duygusal görünüm puanı işlem öncesi VR grubunda 11.3±4.3, kontrol grubunda 11.0±5.0 iken, işlem sonrası VR grubunda 6.5±3.3, kontrol grubunda 11.8±5.3 idi. İşlem öncesi farklılık saptanmazken, işlem sonrası duygusal görünüm açısından farklılık saptanmıştır. İşlemle ilişkili çocuğun ağrı ve korku puanı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç: VR, çocuk hematoloji ve onkoloji polikliniğine gelen 4-12 yaş arası çocuklarda negatif duygusal davranışların azaltılmasında, ağrı ve korkunun giderilmesinde etkili bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: sanal gerçeklik, çocuk hematoloji ve onkoloji, kan alma, duygusal görünüm, ağrı ve korku.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-79 Referans Numarası: 313

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA POLİSİTEMİ HASTALARINDA 5 YILLIK KLİNİK DENEYİMİMİZ

Aslı Berivan Güzel[1], Nihal Karadaş[1], Şebnem Göktepe[1], Dilek Ece[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Yeşim Aydınok[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Polisitemi Hemoglobin değerinin yaşa,cinsiyete ve bulunulan konumun yüksekliğine göre 99.persantilin üzerinde olması olarak tanımlanır. Ortalama olarak hemoglobinin 17gr/dL ve hematokritin %50nin üzerinde olması polisitemi olarak kabul edilir. çocukluk çağında erişkine nazaran daha nadir görülür ve çoğunlukla geçici bir tablodur.

Metod-Materyal: EÜTF Çocuk Hemotoloji Bilim Dalında polisitemi tanısıyla takipli 9 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. 1-17 yaşları arasındaki 9 olgunun demografik, laboratuarverileri incelendi.

Bulgular: Olgular demografik açıdan incelendiğinde üçü kız, altısı erkek çocuktu.Tüm hastalar Ege bölgesinde yaşayan ve rakımları ortalama olarak aynı olan hastalardı. Bir hasta Moya Moya hastalığı, bir hasta Mangan Transport Defekti ve bir hastai Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı ek tanılarına sahipti. Diğer hastalarının bilinen ek hastalığı yoktu. Moya Moya ve Mangan Transport Defekti olan olgu haricinde diğer olgularda akraba evliliği öyküsü bulunmuyordu. OLguların aile taramalarında bir baba polisitemi tanısı aldı ve erişkin hematoloji takibine girdi. Çoğu hasta genel pediatriye başka bir nedenle başvurusunda rastlantısal olarak polisitemi tanısı aldı. Mangan transport defekti olan hasta yürüme bozukluğu nedeniyle tetkik edilirken, Moya Moya hastalığı olan olgu polikinik takipleri sırasında tanı aldı. Mangan transport defekti ve Moya Moya ek tanısı olan olgu hariç tüm olguların fizik bakıları olağandı ve hepatosplenomegali veya ek bulgu görülmedi. Hastaların hipervizkosite bulguları düzenli olarak sorgulandı ve sadece bir kişide izlemde hipervizkosite bulgusu gelişti.Başvuru anında HB değerleri 15.7-18.8mg/dL(ort:17.1mg/dL) arasında izlendi. Tüm olguların lökosit ve trombosit değerleri normal aralıktaydı. Tüm hastalar hemoglobinopatiler açısından hemoglobin elektroforezi ile tarandı ve 1 kişi hariç tüm olgularda normal saptandı. Moya Moya hastalığı olan olguHb andrew mineapolis tanısı aldı. EPO değerleri 5IU/l'nin üstünde idi.

Tüm hastalar Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile değerlendirildi. İki hasta hariç tüm olguların JAK2 mutasyonu ve t9:22 negatif saptandı. Yapılan KİA incelemeleri ile miyeloproliferatif hastalıklar dışlandı. Olgular solunum fonksiyon testi, göz bakısı, EKO, karın USG, işitme tesi, kranial MR ile değerlendirildi. İki olgunun izlemde flebotomi ihtiyacı olurken diğer hastaların girişim ihtiyacı olmadı. Moya Moya Hastalığı tanısı ile takip edilen olgu, 13 aylıkken sağ hemipleji ve nöbet yakınması ile hastane başvurusunda Kranial MR da akut-subakut infarkt alanları saptanmış. Daha sonra 4 kere subdural hematom nedeniyle opere olan olgu Moya Moya Hastalığı tanısı almış.3 yaşında yapılan hemoglobin elektroforezinde unknow:%77.9 HbF:%18.4 HbA2:%2.6 saptanmış ve genetik analizinde Homozigot c435G ->T Saptanan olgu Hb andrew mineapolis tanısı almış. Bu çok yüksek hemoglobin düzeyinin viskoziteyi arttırdığı ve aşırı eritrosit

üretimine neden olduğu düşünülüyor.Olguya izlemde flebotomi yapıldı ve hidroksiüre tedavisi başlandı.Ancak hidroksiürenin trombositopeni yan etkisi nedeni ile bu ilaç izlemde kesildi. Mangan Transporter Defekti olan olgu ise 4 yaşında iken ataksik yürüme şikayeti ile poliklinikte tetkik edilirken polisitemi saptanarak öncelikle hematoloji servisine yatırıldı. Çekilen kranial MR da paramagnetik madde birikimi saptanması üzerine yapılan tetkikler ile mangan transporter defekti tanısı aldı. olguda ön planda sekonder polisitemi düşünüldü. DMSA tedavisi başlandı. Aralıklı hemogram kontrollerinin sonucuna göre ve gelişen baş ağrısı gibi hiperviskozite semptomları gelişince aralıklı flebotomi ihtiyacı oldu. Serebellar bulguları nedeniyle L-Dopa tedavisi eklendi.

Sonuç: Polisitemi çocukluk çağında görülen bir hastalıktır. Polisitemi saptanan olguların myeloproliferatif hastalıklar açısından taranması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı, polisitemi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-80 Referans Numarası: 183

İNHİBİTÖRLÜ HEMOFİLİ A HASTALARINDA AKUT KANAMA TEDAVİ VE PROFLAKSİ YAKLAŞIMI

Hüseyin Avni Solgun[1], Sibel Tekgündüz[1], Özlem Terzi[1], Duygu Yıldırgan Özkorucu[1], Özgü Hançerli[1], Ali Ayçiçek[1]

[1]SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Hemtolojisi ve Onkolojisi Bölümü

Giriş: Hemofili, faktör VIII veya IX eksikliği sonucunda gelişen nadir bir kalıtsal kanama bozukluğu olup, eklem içi (hemartroz) ve kas içi (hematom) kanamalarla tanımlanan bir grup hastalıktır. Hemofili A yaklaşık 5.000 erkek doğumunda bir olarak görülürken.Faktör yerine koyma tedavisi alanlarda anti-FVIII allo-antikor gelişmişse, karışım testinde 37◦C'de 1-2 saat inkübasyon sonrası aPTZ değerinin daha da uzadığı görülecektir. İnhibitör ölçümünde, Bethesda yöntemini (BU) hassas ve spesifiktir ve 0,6 BU/ml'den yüksek inhibitör titresi klinik olarak anlamlıdır.

Materyal ve method: 2021-2022 yılları arası pediatrik hematoloji kliniğimiz takibinde olan Faktör VIII eksikliği tanısı almış ve inhibitör saptanmış olan 2 hastanın demografik verileri, klinik semptomları, kanama miktarı ve yerleri; gelişen komplikasyonlar, inhibitör düzeyleri, komplikasyon ve geçirilmiş operasyonları, tedavi ve proflaksi yaklaşımları hasta föyüne kayıt edilerek; retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 13(yaş:9-17) idi. İlk hastamız; 17 yaş erkek hasta; 6 aylıkken başlayan ;9 aylıktan itaberen artan ekimozlar ve eklemlerde şişlik ile dış merkez üniversite hastanesinde; ağır F8 eksikliği tanısı almış. Hasta 10 1,5 yaşında iken sükreli olan ekimozlar, diz ve dirsek hematomları nedeniyle F8 konsantresi almaya başlamış.4 yaşında ikenbakılan inhibitör positf saptanmış. Hastanın takiplerde her iki diz ve dirsek eklam birçok kez hematom oldu. Son 10 yıldır bu nedenle haftada 3 kez önceleri apcc ajan(Feiba),ancak etkisi azalınca son 2 yıldır da rekombinant FVIIa(Novoseven) proflaksi alıyor. Ancak buna rağmen hedef eklem kanamaları devam eden hastanın; 6 yaşında iken ve her iki diz ve her iki dirsek ve bir ayak bilek eklemlerine radyoaktif tedavi uygulandı.Son olarak; 1 hafta önce F8 düzeyi: %0,4< ; F8 inhibitör düzeyi 1,51 BU olup; haftada 3 kez 4 mgr novoseven alırken sağ uyluk lateralinde şişlik(hematom,usg:4,7*11,0 cm)+hematüri ile başvurdu. Hastaya 6*4,8 mgr novoseven ile tedavi başlandı. Tedavinin 5.gününde hematürisi ve ağrısı geçti. Şişlik belirgin geriledi. Hastanın 2*4,8 mgr novoseven ile proflaksi tedavisine başlanarak takibe alındı.

2.hastamız; 9 yaş erkek hasta; yurtdışında (suriye) 2 yaştan itaberen artan ekimozlar ve eklemlerde şişlik aralıklı olmuş ancak tanısı konulamamış. Hasta ülkemize mülteci olarak gelmiş ve benzer şikayetlerle 26.05.2022 de kurumumuza başvurdu. Yapıaln tetkiklerde Aptt:112 olunca; F8 düzeyi bakılan hastanın F8 düzeyi: %0,4< olarak saptanarak; Ağır Hemofili A tanısı aldı. Hastanın takiplerde F8 konsantrelerine klinik cevabı zayıf olnuca bakılan F8 inhibitor 71,8 BU olarak saptandı. 19.07.2022 de, sol dirsekte akut şişlik gelişen hastanı ağrı ve şişlik nedeniyle belirgin kol haraket kısıtlılığı mevcut. Hastaya yüzeyel usg yapıldı sol dirsekte hematom(usg: 1 cm çaplı) satpatandı. Hasta; bu nedenle 19.07.2022 de servise yatırılarak bypass edici ajan(apcc-FEİBA) 2*50ü/kg tedavisi başlandı.7 gün aynı doz ile tedavi evam edildi. Hastaya her 3 günde bir hematomun durumunu gözlemlemek amaçlı USG yapıldı. 3 gün sonra teyit amaçlı gönderilen F8 inhibitor 287 BU/ml olarak saptandı. Htansaın ağrı ve heamtom boyutunda azlma olması nedeniyle hasta 2*50ü/kg doz apcc-Feiba ayaktan deavm etmek üzere tabrucu edildi. 1 hafta sonra kontrolde şikayetleri gerileyen hastanın Feiba 2*25 ü/kg ile proflaksi doza geçildi. Hastanın takiplerinde ek kanama bulgusu olmadı.

Sonuç: Literatürdeki çalışmalarda; az sayıdaki eklem kanamalarının bile geriye dönüşü olmayan eklem hasarlanmasını başlatabildiğini gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle inhibitörlü ağır Faktör 8 eksikliği hastalarında bypass edici ajan profilaksi tedavisi ve proflaksinin, zamanında ve yeterli dozda uygulanması kalıcı eklem ve diğer morbidite faktörlerini azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, Hemofili A, İnhibitör

Kaynaklar

1. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, Klamroth R, Richards M, White B, Dolan G; European Haemophilia Therapy Standardization Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations.
2. Haemophilia 2009;15(3):639-58. 3. Mannucci PM, Mauser-Bunschoten EP. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. Haemophilia 2010;16 (Suppl 3):58-66.
3. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, MauserBunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. Blood 2009;114(26):5256-63.
4. Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010:191-6.
5. Balkan C, Karapinar D, Aydogdu S, Ozcan C, Ay Y, Akin M, Kavakli K. Surgery in patients with haemophilia and high responding inhibitors: Izmir experience. Haemophilia 2010;16(6):902-9.
6. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2005. Treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia, 2010. 8. Protocols for the treatment of hemophilia and vWD. Hemophilia of Georgia. 9. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, Andersen J, Fogarty P, Kouides P, Quon D, Ragni M, Zakarija A, Ewenstein B. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. Haemophilia 2009;15(6):1197-209.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-81 Referans Numarası: 128

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VE KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA PD-1/PDL-1 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çiğdem Akkuş[1], Sinan Demircioğlu[2], Remzi Erten[3], Sinemis Çetin Dağlı[4], Ali Doğan[5]

[1]Van Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[3]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van
[4]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Van
[5]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Amaç: Programlanmış ölüm 1 (PD1) / PD-ligandı (PDL) yolu, T hücresi aracılı immün yanıtlarının düzenlenmesi için önemli bir kontrol noktasıdır. DBBHL ve KLL de PD1/PDL1'in önemi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Biz de DBBHL ve KLL'de PD1/PDL1 ekspresyonlarının varlığını ve prognostik önemlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde Ocak 2010- Eylül 2018 yılları arasında takip edilen, 18-80 yaş arası 26 DBBHL ve 27 KLL hastası dahil edildi. İmmünhistokimyasal boyama için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan olgulara ait parafin bloklar kullanıldı. İstatistiksel veriler için SPSS versiyon 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan DBBHL olguların yaş ortalaması 60.8 yıl, ortalama tanı yaşı 56.4 yıl, %46.2'si (n=12) kadın, %53.8'i (n=14) erkek idi. KLL olgularının yaş ortalaması 67.5 yıl, ortalama tanı yaşı 61.40 yıl, %44,4'ü (n=12) kadın, %55,6'sı (n=15) erkek idi. DBBHL olgularının PD1 %65,4'ü (n=17) pozitif, %34,6'sı (n=9) negatif, PDL1 %69,2'si (n=18) pozitif, %30,8'i (n=8) negatif bulundu. KLL olgularının PD1 %14,8'i (n=4) pozitif, %85,2'si (n=23) negatif, PDL1 %3,7'si (n=1) pozitif, %96,3'ü (n=26) negatif saptandı. PD1 / PDL-1, ekspresyon ve boyanma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde DBBHL'da daha yüksek eksprese edildiği bulundu ($p<0,05$). PD1, DBBHL ve KLL'de evre, ECOG, IPI, hastalık tipi, Kİ67 indeksi, tedavi yanıtı ile anlamlı ilişki görülmedi ($P>0.05$). PDL-1'de ise sadece DBBHL tanılı olgularda evreler arasında ekspresyon açısında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). DBBHL ve KLL tanılı olgularda PD-1, PDL-1, evre, ECOG, IPI, hastalık tipi, Kİ67 indeksinin OS üzerine etkisi saptanmadı ($P>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda DBBHL'da literatürden daha yüksek oranda PD1/PDL1 ekspresyonu tespit edildi. KLL'de diğer çalışmalara göre daha düşük oranda PD1/PDL1ekspresyonu saptandı. Her iki hastalık grubunda PD1/PDL1 ekspresyonun prognoz ile ilişkisi görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: DBBHL, KLL, PD1, PDL-1, Prognoz

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-82 Referans Numarası: 315

MAMOPLASTİ AMELİYATI SONRASI HEMOLİTİK KRİZ GELİŞEN HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTASI

Ferda Can[1], Cemile Selimoğlu[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[1], İmdat Dilek[1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Herediter sferositoz sıklıkla otozomal dominant kalıtılan, immun olmayan hemolize neden olan bir eritrosit yapısal bozukluk hastalığıdır. Klinik bulguların periferik yayma,aile öyküsü ile tanısal açıdan akla gelen hastalık için ağır hastalık durumunda splenektomi küratifdir. Hafif ve orta form için folik asit ve gereğinde eritrosit transfüzyonu ile tedavi yapılır. Olgumuzda 36 yaşına kadar hemolitik kriz yaşamamış ancak mamoplasti sonrası derin hemolitik kriz nedeniyle splenektomi yapılan bir hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 36 yaş, kadın, bilinen sistemik hastalık ve devamlı ilaç kullanım öyküsü olamayan hasta yaklaşık üç ay önce mammoplasti operasyonu olduktan iki gün sonra gözlerde sararma bulantı kusma ile hastaneye başvurmuş. Hemoglobin 4 gr/dl saptanması üzerine eritrosit süspansiyonu replasmanı (20 ünite) yapılmış ancak yeterli yanıt alınamaması üzerine kliniğimize devir alındı.

Hastanın başvurusunda bulantı, kusma, halsizlik, sarılık şikayeti mevcuttu. Fizik muayenesinde dalak kot altında 7-8 cm ele gelmekteydi. Labaratuvar tetkiklerinde hemoglobin 5.4 gr/dl, MCHC 37.2 gr/dl, MCV 80 fL, düzeltilmiş retikülosit %8,8, total bilirubin 11.9 mg/dl, indirekt bilirubin 9.59 mg/dl haptoglobin 0.03 gr/dl, ferritin, B12 ve folat düzeyi normal, LDH 1057 IU, kreatinin 0.8 mg/dl, AST 66 U/L, ALT 60 U/L, coombs testleri negatifti. Periferik yaymada yaygın sferositler izlendi. Yakın zamanda geçirilmiş bakteriyel/viral enfeksiyon öyküsü yoktu. Takibinde semptomatik anemisi olması nedeni ile yapılan subgrup uyumlu eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna rağmen hemoglobin düzeyi 6 gr/dl üzerine çıkmayan hastanın aktif kanama bulgusu olmayıp hemoliz bulguları mevcuttu. Hastanın soy geçmişinde babası ve abisinde herediter sferositoz tanısı olduğu öğrenildi. Kendisi hiç hemolitik atak geçirmemişti.Abdomen tomografide karaciğer parankim dansitesi ve boyutu normal sınırlarda,parankim normaldi. Safra kesesi lümende multipl taşlar izlendi. Duvar kalınlığı 4mm idi. İntra ve ekstrahepatik safra yolları normaldi. Dalak konturu ve parankim dansitesi normaldir. Boyutları belirgin artmış olup uzun aksta 21cm olarak raporlandı. Hastada herediter sferositoza bağlı hemolitik anemi düşünüldü. Hasta splenektomi + kolesistektomi planı ile splenektomi öncesi aşıları yapılarak, genel cerrahi bölümüne devredildi. Operasyonu başarılı olan hastanın patoloji raporu depo demirinde artış gösteren fibrotik dalak dokusu, kolelityazis olarak raporlandı. Operasyon sonrası süreçte, klinik bulguları tamamen düzelen hastanın operasyon sonrası 2. Günde LDH: 748 total bilirubin: 1.8 indirekt bilirubin: 0.8 idi, transfüzyon ihtiyacı olmadı, hemoglobin değeri 10 gr/dl ile sorunsuz şekilde taburcu edildi. Operasyon sonrası 1. Ayda hemoglobin 12,6 gr/dl idi.

Sonuç-Tartışma: Herediter sferositoz hastaları taşıyıcı, hafif-orta veya ağır klinikle karşımıza çıkabilmektedir. Vakamızda mamoplasti sonrası hemoliz kliniği gelişen herediter sferositoz hastası sunulmuştur. Hastanın tanısı periferik yayma ve aile öyküsü ile konulmuş, diğer hemoliz nedenleri dışlanmıştır. Splenektomi hemolizi kontrol altına alınamayan hastalar için iyi bir seçenek olup hastamıza splenektomi yapıldıktan sonra hemoliz bulguları tamamen düzelmiştir.

Anahtar kelimeler: Herediter sferositoz, mamoplasti, hemolitik kriz

Kaynaklar

Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary Spherocytosis - Diagnosis, Surgical Treatment and Outcomes. A Literature Review. Chirurgia (Bucur). 2017 Mar-Apr;112(2):110-116. doi: 10.21614/chirurgia.112.2.110.

Zamora EA, Schaefer CA. Hereditary Spherocytosis. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30969619.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-83 Referans Numarası: 129

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ İLİŞKİLİ LÖKOSİTOZ: OLGU SUNUMU

Burçak Demir[1], İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: KML, kemik iliğinde aşırı myeloid hiperplazi, periferik kanda olgun myeloid hücre artışı ve splenomegali ile karakterize bir hastalıktır. KML, kronik fazla asemptomatik olmakla birlikte, akselere ve blastik fazda semptomatik lökositozla gelebilir. Lösemili hiperlökositoz durumunda lökostaz gelişimi engellemek için lökoferez ile lökosit redüksiyonu uygulanmaktadır.

Olgu: Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 33 yaşında erkek hasta, 3 gündür olan halsizlik, bulantı, kusma, algılama ve konuşma güçlüğü şikâyetiyle acil servise başvurdu. Özgeçmişinde travma, intoksikasyon ve ilaç öyküsü saptanmadı. Oryantasyonu zayıf, genel durumu orta, vitalleri stabildi. Ateşi yoktu. Kot altında ele gelen splenomegalisi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Tetkiklerinde hemoglobin: 9,4 g/dl, lökosit: 865460/mm^3, trombosit: 190000/mm^3, laktat dehidrogenaz: 2641 IU/L idi. Üre, kreatin, elektrolit ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Periferik yayma akselere faz KML ile uyumlu idi. Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonu da desteklemekteydi, blast oranı %7 idi. Hasta lökoferez işlemi için yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Hidrasyon ve allopurinol başlandı. Eş zamanlı hidroksiüre (40mg/kg/gün, 2x1, po), düşük doz sitozin arabinozid (100mg/m2/gün, sc) başlandı. Bir lökoferez döngüsünden sonra lökosit 694.090 /mm^3'e düştü. Glaskow koma skor düşüklüğü olan hastanın çekilen kontrastsız beyin tomografisinde, her iki serebral hemisferde sulkusların silindiği gözlendi. Kontrastlı çekilen beyin magnetik rezonans görüntülemesinde ise, pons düzeyinde gözlenen hiperintens alanlar pons kanamasıyla uyumlu olarak değerlendirildi. Nöroşürji tarafından değerlendirilen hastaya, cerrahi işlem düşünülmedi, entübe takibe alındı. Hastaya 4 gün boyunca lökoferez işlemi yapılması sonrası lökosit 287000/mm^3'e geriledi. Takiplerinde diabetes insipidus gelişen hastaya desmopressin başlandı. Hasta yatışının 12.günü lökosit 7000/mm^3 iken, hidrasyon, sitoredüksiyon ve uygun lökoferez işlemine rağmen, nörolojik komplikasyonlarının ilerlemesi ardından ex oldu. Periferik kan BCR-ABL1 sonucu da pozitif sonuçlandı.

Tartışma/sonuç: Akselere faza transforme KML de lökostaz gelişiminde en sık etkilenen organlar santral sinir sistemi ve akciğerdir. Anormal lökositlerin damar içinde staz oluşturmasıyla birlikte bozulan doku perfüzyonunun tedavi edilmediği durumda ilk 7 günlük mortalite %40'tır. Hiperlökositoz KML de sık gözlenen bir durum olmakla birlikte vakamızda gözlenen lökosit sayısının, literatürde az görüldüğünü düşünmekteyiz. Nitekim yoğun tümör yükü hastayı nörolojik komplikasyon tablosu oturmuş şekilde hekime yönlendirmiştir. Lökosit sayısının çok yüksek olduğu durumlarda tümör lizis sendromu ve lökostazı önlemek için lökoferez işlemi sağkalımı arttırmakla birlikte mevcut vakadaki akselere evrede lökosit sayısının prognoza etkisi dikkat çekicidir.

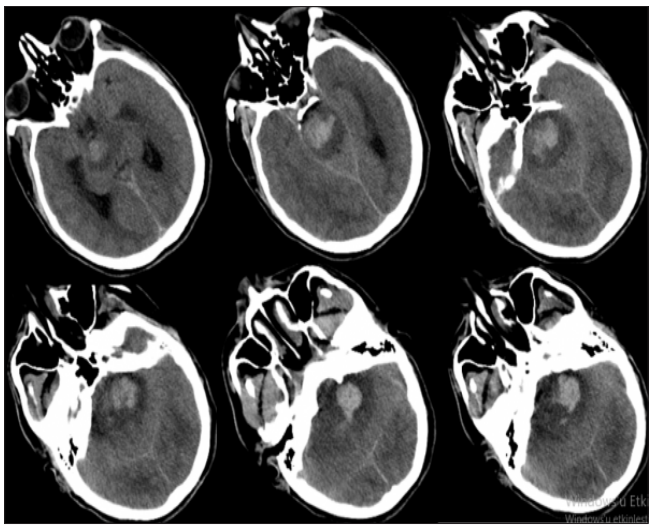
Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, lökostaz, prognoz

Kaynaklar

Findakly D, Arslan W. Chronic Myeloid Leukemia: Atypical Presentation and Diagnostic Pitfall in the Workup of Isolated Thrombocytosis. Cureus. 2020 Jun 7;12(6):e8498

Liu Z, Fan H, Li Y, Liu C. Analysis of clinical characteristics and efficacy of chronic myeloid leukemia onset with extreme thrombocytosis in the era of tyrosine kinase inhibitors. Onco Targets Ther. 2017 Jul 17;10:3515-3520.

Verma SP, Subbiah A, Jacob SE, Basu D. Chronic myeloid leukaemia with extreme thrombocytosis. BMJ Case Rep. 2015 Aug 19;2015:bcr2014204564.



Şekil 1. İntrakranyal kanama kesitleri, bilgisayarlı tomografi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-84 Referans Numarası: 316

KEMİK İLİĞİ TUTULUMU İLE KLİNİK GÖSTEREN HODGKİN LENFOMA, KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONUNDA REED-STEİNBERG HÜCRESİ

Ferda Can[1], **Tekin Güney**[2], **Sema Akıncı**[1], **İmdat Dilek**[3]

[1]*Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*
[3]*Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği*

Giriş: Hodgkin lenfoma, çoğu zaman sıralı lenf nodu tutulumu ile karşımıza çıkan bir lenfomadır. Son yıllarda evrelemede pozitron emisyon tomografisinin (PET) giderek artan sıklıkla kullanımıyla birlikte Hodgkin lenfomada kemik iliği aspirasyon biyopsisinin gerekliliği tartışılı hale gelmiştir. Olgumuzda, pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonunda Reed Steinberg hücresi izlenen ve biyopsi sonucuyla Hodgkin lenfoma tanısı almış hasta sunulmuştur.

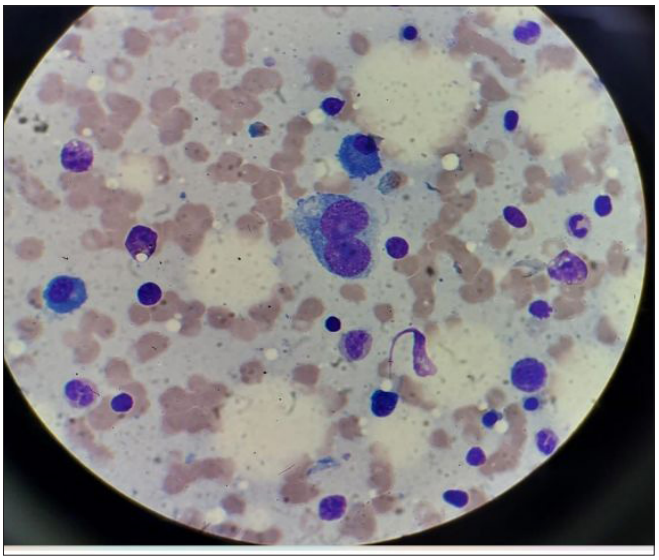
Olgu Sunumu: 47 yaşında kadın hasta poliklinimize pansitopeni etyolojisi araştırılmak üzere yönlendirilmişti. Ek hastalığı olmayan hastanın fizik incelemede organomegali veya lenfadenopati yoktu. Kan sayımında lökosit sayısı 2100x10^6/L, hemoglobin düzeyi 7.5 gr/dl, trombosit sayısı 57000x10^6/L, LDH 336 U/L idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastanın periferik yaymasında atipik hücre yoktu, trombosit sayısı counter ile uyumlu, eritrositler normokrom normositerdi. Ferritin düzeyi 784 mcg/L, B12 düzeyi 301 ng/L, folat düzeyi 13 ng/mLidi. Tanısal amaçlı yapılan kemik iliği aspirasyonunda binükleer, çekirdeğinde ayna görünümü olan hücreler izlendi (Resim 1). Biyopsi sonucu klasik hodgkin lenfoma olarak raporlandı. Hastaya ABVD tedavisi başlandı.

Tartışma-Sonuç: Kemik iliği aspirasyon değerlendirmesi başta myelodisplastik sendromlar olmak üzere birçok hematolojik hastalığın tanısı için önem arz etmektedir. Lenfomalarda evreleme amaçlı yapılan aspirasyon/biyopside aspirasyonda infiltre hücrelerin yamalı tutulum yapabilmesi, aspirasyonda görülemeyeceği nedeniyle biyopsi daha önemli görünse de aspirasyonda tüm alanlarda kemik iliği hücrelerinin ve ilik dışı hücrelerin dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Vakada hem direk kemik iliği tutulumuyla tanı alan Hodgkin lenfoma sık olmaması hem de kemik iliği aspirasyonunda görülen Reed Steinberg hücresinin bildirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Reed Steinberg, Hogdkin lenfoma, kemik iliği

Kaynaklar

1. Parsons K, Leach M, Bain BJ. Hodgkin lymphoma in a bone marrow aspirate. Am J Hematol. 2020 Mar;95(3):328-329. doi: 10.1002/ajh.25708.
2. Li HN, Wang RC, Chen CH, Chen JP, Yang SF, Chen SW, Chuang SS. Distinctive patterns of marrow involvement by classic Hodgkin lymphoma are clues for diagnosis and subtyping. Virchows Arch. 2022 Apr;480(4):899-907. doi: 10.1007/s00428-022-03273-z.
3. Oliveira, L. R., Hinojosa, G., & Etchebehere, R. M. (2022). Reed-Sternberg and Hodgkin cells in bone marrow aspirate from a classical Hodgkin lymphoma patient. Hematology, transfusion and cell therapy, 44(2), 301–302. https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.02.002
4. Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. [Updated 2022 Mar 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
5. Aggarwal P, Limaiem F. Reed Sternberg Cells. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
6. Isao MIYOSHI, Tsuyako SAITO, Ichiro KUBONISHI, Hirokuni TAGUCHI, Circulating Reed-Sternberg Cells, Internal Medicine, 2005, Volume 44, Issue 9, Pages 1019, Released on J-STAGE October 28, 2005, Online ISSN 1349-7235, Print ISSN 0918-2918, https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.1019.



Resim 1. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda binükleer, ayna görünümlü çekirdek yapısına sahip Reed Steinberg hücresi

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-85 Referans Numarası: 474

İMATİNİB TEDAVİSİNE İNTOLERANSI OLAN YENİ TANI KRONİK FAZ KML OLGUSUNDA DOZ MODİFİKASYONU VE ERKEN MOLEKÜLER YANIT ELDE EDİLMESİ

Emine Eylem Genç[1]

[1]*Tekirdağ Dr.ismail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi*

73 yaşında erkek hipertansiyon, hiperlipidemi, nöropatik ağrı, benign paroksismal vertigo hastalıkları mevcuttu. Halsizlik ve yorgunluk yakınması ile başvuran olgunun laboratuar tetkiklerinde Wbc:149,1 109/L, Neu:136,12 109/L, Eoz:1,26 109/L, Bas:0,26 109/L (0.2%), Mon: 4,4 109/L, Lym: 5,2 109/L Hb:11 g/dL, Plt: 227 109/L, LDH: 808 , Vit b12 >2000 , Cre: 0.92, CRP: 5 olarak sonuçlandı. Periferik yaymada granülositoz, sola kayma izlendi, blast oranı %1'di, eritrositler normokrom normositer, trombositleri laboratuar ile uyumlu görüldü. Kemik iliği biyopsi:Hiperselüler kemik iliği, myeloid seride belirgin artış ve sola kayma, blast oranı %4, myeloid eritroid oranı artmış, eritroid ve megakaryositer seri sayıca normal ve olgunlaşması olağandı. Kemik iliği konvansiyonel sitogenetik inceleme ve FİSH panelinde Ph kromozomu pozitif geldi. PCR (periferik kan) BCR ABL t(9;22) (M-bcr, p210, e14a2) (pozitif), RT- qPCR IS: %56,5 ölçüldü. ELTS: Low risk, SOKAL:0.9 (intermediate), EUTOS:1 (low risk), HASSFORD: low risk olarak hesaplandı. Öncesinde kısa süreli hidroksiüre kullanılan hastaya kronik faz KML tanısıyla İmatinib 400 mg başlandı. Tedavinin 2. haftasında hematolojik yanıt gelişen hastada 3. haftada grade 3 trombositopeni gelişti. İmatinib'e ara verildi. Yakın takibe alınan hastada trombosit düzeyi 2 haftanın sonunda 75x109/L üzerine yükseldi. İmatinib 300 mg olarak başlandı ancak tedavinin 3. gününde trombosit 32x109/L 'e (grade 3 trombositopeni) gerilediği için tedaviye tekrar ara verildi. 2 hafta sonra trombosit 75x109/L üzerine yükselmesi ile beraber ileri yaş ve düşük risk grubu olan hastaya imatinib 200 mg olarak başlandı. Tedaviyi tolere eden olguda TKI tedavisinin 2. ayında imatinib 300 mg'a yükseltildi.Tedavisinin 3. ayında gönderilen BCR-ABL p210 RT- qPCR ölçümünde IS: %1.9 olarak raporlandı.

KML olgularında kemik iliğinde fibrozis varlığında ve ileri yaş hasta grubunda hematolojik toksisitelerin daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Bizim olgumuzda tanı anında kemik iliğinde belirgin fibrozis artışı mevcut değildi. Düşük risk grubuna sahip ileri yaş olgumuzda tedavi intoleransı sebebiyle imatinib doz azaltılmıştı, tedavinin 3. ayında RT-PCR ölçümünde erken moleküler yanıt elde edilmesi açısından literatüre katkısı olabileceği düşünülmektedir. Düşük riske sahip ve uygun hasta grubunda intolerans sebebiyle erken tedavi değişimleri ile tedavi seçeneklerini tüketmek yerine yakın takiple daha düşük dozlarda da uygun yanıtlar elde edilebileceği de akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: kronik miyeloid lösemi, imatinib, intolerans, erken moleküler yanıt

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-86 Referans Numarası: 256

RUKSOLİTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN LENFADENİT: NADİR BİR TABLO

Tahir Alper Cinli[1], İstemi Serin[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1], Şermin Altındal[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

Giriş: Primer miyelofibroz (PMF), histolojik olarak megakaryosit proliferasyonu, kemik iliği fibrozu, atipik hiperplazi, anormal sitokin salınımı, splenomegali ve anemi ile karakterize edilen miyeloproliferatif neoplazmaların bir alt tipidir. Ruksolitinib, JAK-1 ve JAK-2'nin selektif inhibitörüdür. Antiproliferatif ve proapoptotik etkilere neden olur. Konstitüsyonel semptomlarda ve splenomegalide azalma sağlar. Yapılan bir sistematik derleme ve metaanalizde fırsatçı ve viral enfeksiyonların insidansının ruksolitinib ile tedavi olan hastalarda artmış olabileceği belirtilmektedir. Bu yazıda, ruksolitinib ile tedavi edilen bir hastada tüberküloz enfeksiyonu vakasını sunuyoruz.

Olgu: Splenomegali nedeniyle tetkik edilen, 63 yaşında erkek hastaya 2021 yılının mart ayında primer myelofibroz tanısı konuldu. Başlangıç tedavisi olarak hidroksiüre başlandı; 5 ay sonra, dalak boyutundaki artış nedeniyle hidroksiüre kesildi. Ruksolitinib tedavisi 20 mg dozunda günde 2 kez olacak şekilde başlandı. Ruksolitinib başlandıktan 10 ay sonra hasta halsizlik, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi ve boyunda şişlik şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Fizik muayenede sağ supraklavikular lenf nodu (1.5x1.5 cm) mevcuttu. Laboratuvar sonuçlarında hemoglobin 7.9 g/dL, beyaz kan hücresi 5500 hücre/mm^3, trombosit 100000 hücre/mm^3, albümin 4,3 g/dL, eritrosit sedimantasyon hızı 136 mm/saat ve C-reaktif protein 27,3 mg/dL idi. Hasta, tetkik amaçlı hematoloji kliniğine interne edildi. Sağ supraklavikuler bölgeden çıkarılan lenf nodu biyopsisinde aside dirençli basil görülerek mikobakteriyel enfeksiyon ile uyumlu olarak değerlendirildi; alınan örnek polimeraz zincir reaksiyonu da micobacterium tuberculosis için pozitif sonuçlandı. Hastaya klinik ve patolojik bulgulara göre tüberküloz lenfadenit tanısı konuldu. Ruksolitinib immünsüpresif etkileri nedeniyle kesildi. Hasta izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol içeren antitüberküloz rejimi başlandı. Altı ay sonra hastanın semptomları tamamen düzeldi.

Tartışma: Micobacterium tuberculosis makrofajlarla birlikte dendritik hücreleri aktive ederek başta IL-12, IL-1, IL-6, IL-15 ve TNF-α olmak üzere sitokinlerin üretimini arttırır, JAK1 ve JAK2 yolu ile INF- γ salgılanmasına yol açar. Bu süreç de bakterisidal aktiviteye sahip süperoksitlerin üretimi ile sonuçlanır. Ruksolitinib gibi JAK 1/2 inhibitörleri, mikobakteri türlerine karşı fizyolojik olarak gelişen bu koruyucu mekanizmayı inhibe ederek, potansiyel olarak tüberküloz riskini artırır. Bu vaka sunumu da, ruksolitinib kullanan hastalarda bu riski vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Ruksolitinib, fırsatçı enfeksiyon, tüberküloz, lenfadenit

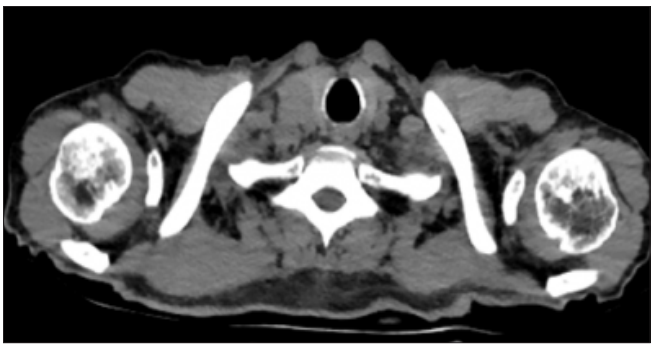
Kaynaklar

Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012; 366(9): 787– 798.

Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2018 Mar;93(3):339-347.

Khalid F, Damlaj M, AlZahrani M, Abuelgasim KA, Gmati GE. Reactivation of tuberculosis following ruxolitinib therapy for primary myelofibrosis: Case series and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Sep;14(3):252-256.

Tiwari N, Singh A, Singh B, Verma SP, Tripathi AK. Ruxolitinib and tuberculosis: A case report with brief review. Indian J Tuberc. 2022 Jul;69(3):354-358.



Resim 1. Sağ üst pre ve paratrakeal konglomere lenf nodları

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-87 Referans Numarası: 190

ERCİYES ÜNİVERSİTESİNDE 2010-2021 YILLARI ARASINDA YAPILAN ALLOJENİK KÖK HÜCRE TOPLAMA İŞLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serpil Baysal[1], Gülşah Akyol[1], Nizamettin Bektaş[1], Ümit Korkmaz[1], Hüseyin Özmen[1], O. Oğuz Gazioğlu[1], Muzaffer Keklik[1]

[1]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü*

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, hematolojik bozukluğu olan hastalar için iyi bir tedavi seçeneğidir. Önleyici ve destek tedaviler ile sonuçlar iyileştikçe endikasyonlar da gelişmektedir. Alternatif kök hücre kaynakları verici bulma olasılığını arttırmıştır hatta haploidentik kök hücre nakli sonuçları kabul edilir başarıya sahiptir. Bu durum daha fazla hastanın nakil yapılma şansına sahip olmasına yol açmıştır.

Amaç: Çalışmamızda allojenik kök hücre nakillerinde; toplama işlem sayıları, kilogram başına verilen hücre sayısı, toplama etkinliği oranlarımız, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Aferez Merkezimizde 2010-2021 yıları arasında toplama ve kök hücre nakil işlemi gerçekleştirilen allojenik kök hücre verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Toplama işleminde Baxter Amicus, Fresenius Comtec ve Spectra Optia cihazları kullanıldı. Toplama işlemine başlamadan önce vericinin periferik kanda CD34+ hücre değerleri ve toplama işlemi sonrası ürün CD34+ hücre sayımları akım-sitometri ünitesi tarafından yapıldı. Nakil yapılan hastalarda nötrofil sayısı >0.5x10^3 /ml ve üzeri olduğu gün nötrofil engraftmanı gerçekleşmiş olarak kabul edildi. Yine nakil yapılan hastalarda trombosit sayısı üç gün üst üste trombosit desteği olmadan 20x10^3 olduğunda birinci gün trombosit engraftmanı gerçekleşmiş olarak kabul edildi.

Bulgular: 783 vericiye toplam 853 işlem gerçekleştirilmiştir. 70 verici ikinci günde tekrar işleme alınmış ve yeterli hücre toplanmıştır. Allojenik vericilerin yaş ortancası 37 (min 6; max 70) idi. Vericilerin 57'si pediatrik verici idi. Vericilerin 483'ü (%61,7) erkek, 300'ü (%38,3) kadındı. İşlemlerin %22,6'sı pediatrik hastalar için %77.4'ü ise yetişkin hastalar için gerçekleştirildi. Toplama işlemlerinin 86'sı (%10.9) TÜRKKÖK için toplanmıştır. Toplanan 210 (%30,12) ürüne ise TCR alfa beta azaltma yapılmıştır.

Nakli gerçekleştirilen 697 hastanın 428'i (%54,7) erkek, 269'u (%34,4) kadındı. Hasta tanılarına baktığımızda 164'ü (%23,5) ALL, 326'sı (%46.8) AML, 40'ı (%5,7) AA, 28'i (%4) HL, 25'i (%3,6) MDS, 15'i (%2,1) NHL, 11'i (%1,6) KML, 11'i (%1,6) MM, 77'si (%11) diğer hematolojik hastalıktı.

Sonuç: Erciyes Üniversitesi Aferez Merkezimizde gerçekleştirilen 697 allojenik nakil sonrası 67(%9,5) hastayı nötrofil engraftmanı gerçekleşmeden kaybettik. 6 hastayı ise nötrofil engraftmanı gerçekleşmiş ancak trombosit engraftmanı gerçekleşmeden kaybettik. 210 hastaya uygun verici bulunamadığı için TCR alfa beta deplesyonu ile habloidentik nakil gerçekleştirdik. 14 hastada ise özellikle haploidentik nakil yaptığımız pediatrik hastalarda ikinci nakil yaptık.

TÜRKKÖK için hem yurtiçi hem de yurtdışı toplam 86 toplama işlemi gerçekleştirdik. Bu nakillerin engraftman süreleri bildirilmediği için engraftman ortalamasına alınmamıştır.

Nakil merkezlerinde kalite göstergeleri olarak kabul edilen canlılık, toplama etkinliği oranları ve engraftman sürelerini değerlendirdiğimizde ise

uluslararası JACİE kalite standartlarına uygun olarak işlemleri gerçekleştirdiğimizi tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Nakli, Hücre Toplama

Tablo 1. Kök hücre toplama ve nakil işlemlerinde ortanca değerler

	Ortanca	*Standart sapma*	*Minimum*	*Maximum*
Hasta yaşı	32	18,6	0	76
Hasta Kilosu(kg)	67	23,1	3	124
İşlenen kan (ml)	11099	4080	2500	26319
Giriş CD34+ hücre/µcl	93	54,8	5	407
Ürün CD34+ hücre/kg	7,57x106/kg	15,4	1,95	167,0
Toplama etkinliği %	55	16,85	14	195
Nötrofil engraftman(gün)	15	4,9	7	51
Trombosit engraftman(gün)	13	6,8	0	69

Kaynaklar

1. Marangon M, Stefoni V, Castellino A, Visco C, Tani M, Cox MC, et al. Lenalidomide combi-nation therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: the Italian real-life experi-ence. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19(7):e321-3.
2. Ferreri AJ, Sassone M, Zaja F, Re A, Spina M, Rocco AD, et al. Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial. Lancet Haematol 2017;4(3):e137-46.
3. Broccoli A, Casadei B, Chiappella A, Visco C, Tani M, Cascavilla N, et al. Lenalidomide in pretreated patients with diffuse large B-cell lymphoma: an Italian observational multicenter retrospective study in daily clinical practice. Oncologist 2019;24(9):1246- 52.
4. Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Ferrero S, Ghione P, Marabese A, et al. Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell Lymphoma: Is it a valid treatment option? Oncolo-gist 2016;21(9):1107-12.
5. Ma LY, Su L. Application of lenalidomide on diffused large B-cell lymphoma: salvage, maintenance, and induction treatment. Chin Med J (Engl) 2018;131(20):2510-3.
6. Dogu, Mehmet, et al. "Relaps/refrakter lenfoma (mantle hücreli lenfoma hariç) hastalarında lenalidomid bazlı tedavi sonuçları: Çok merkezli sonuçlar." (2021).

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-88 Referans Numarası: 318

DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA NÜKSÜNDE LENALİDOMİD DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

İsmail Can Kendir[1], Özde Elver[1], Nevin Alayvaz Aslan[1], Nil Güler[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, tüm Non-Hodgkin lenfomaların(NHL) yaklaşık %58'nİ oluşturmaktadır ve en sık görülen NHL alt-tipidir. Tanı anında ileri evre olan hastaların tedavi sonrası nüks oranları yüksektir ve nüks tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Lenalidomid spesifik olarak, NK hücre aktivitesini geliştirme yeteneği, doğrudan sitotoksik etkileri ve NF-kappa Beta yolağını inhibe edici etkileri ile tedaviye dirençli DBBHL grubunda, non-germinal B hücresinde veya aktive B hücre (ABC) alt tipinde dramatik yanıtlara aracılık eder. Lenalidomidin özellikle rituksimab ile kombinasyonu sinerjik etki gösterir. Biz nüks DBBHL tanısı ile lenalidomid idame tedavisi verdiğimiz hastamızı paylaşmak istedik.

Vaka: Elli yedi yaşında erkek hasta Eylül 2018'de B Semptomları, sitopeni ve splenomegali ile tetkik edildi. Kemik iliği tutulumu olan yüksek dereceli b-hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (evre 4s) tanısı aldı. Hastaya DA-R-EPOCH protokolünde tedavi başlandı. 3 kür kemoterapi sonrası çekilen PET CT de tam metabolik yanıt elde edilen hastada tedavi 6 küre tamamlandı. Hastanın takibi sırasında Ağustos 2020'de nüks tespit edildi. Yeniden evreleme için çekilen PET CT de Evre 2 hastalık saptandı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde tutulum yoktu. IPI skoru düşük risk olarak hesaplandı. Hastaya kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli planlandı. İki kür R-ICE kemoterapisi sonrası Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastanın mobilizasyonu ertelendi. Hastanın Covid-19 enfeksiyonu sonrası iki kez mobilizasyon denendi ancak mobilizasyonu başarısız oldu. Allojenik kemik iliği nakli açısından uygun vericisi yoktu. Hastaya iki kür R-ESHAP kemoterapisi verildi. Kemoterapi sonrası çekilen PET/CT'sinde tedaviye yanıtlı olan hastaya idame tedavi olarak Rituksimab+İbrutinib tedavisi planlandı ancak hastanın kardiyak patolojisi (holterde sık VES) olması nedeniyle başlanamadı. Hastada Rituksimab (375 mg/m2) + Lenalidomid 25 mg tedavisine geçildi. Sitopenisi nedeniyle lenalidomid 20 mg ile başlandı. Hasta altı kür tedavisi sonrası PET/CT'sinde tutulum saptanmadı. Hastanın idame tedavisinde Şubat 2022 de lenalidomid tek ajan olarak 10mg'a düşüldü. Hastanın idame tedavisi halen devam etmektedir ve hastalıksız seyretmektedir.

Sonuçlar: Prospektif klinik araştırmalar, lenalidomidin özellikle non-germinal center B DBBHL için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermiştir. Mondello ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Ocak 2006 ile Ocak 2015 arasında 15 mg/gün veya 25 mg/gün dozlarında lenalidomid kullanmış olan toplam 123 relaps/refrakter DBBHL hastasının sonuçları incelendiğinde ; ortalama dört buçuk yıllık takip süresi boyunca GS 37 ay (7-127), genel TY 21 hasta ile %17, genel PY ise 24 hasta ile %20 olarak saptanmıştır. OKİT yapılamayan ve/veya kardiyak patolojileri olan nüks DBBHL hastalarında oral kullanım ve tedavi etkinliği açısından Lenalidomid akılda bulundurulması gereken tedavi seçeneklerinden biridir. Lenalidomid, diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL), folliküler lenfoma (FL) ve indolen relaps/refrakter lenfomalar ile relaps/refrakter Hodgkin lenfomada (HL) yeni tedavi seçenekleri arasında yer aldığı belirtilmiştir.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, lenalidomid

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-89 Referans Numarası: 319

AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ TANILI BİR OLGUDA LİNEZOLİD TEDAVİSİNE BAĞLI GELİŞEN NADİR BİR YAN ETKİ: BRADİKARDİ

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1], Hatice Kaya[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,aile Hekimliği Kliniği

Giriş: Linezolid, diğer antibiyotiklere karşı dirençli gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde etkili intravenöz veya oral yolla kullanılabilen oxazolidione grubu bir protein sentezi inhibitörüdür. Yaygın görülen yan etkiler; baş ağrısı, bulantı, ishal, döküntü, tat algısında değişiklik, trombositopeni iken iki haftadan uzun süren kullanımlarda seratonin sendromu, kemik iliği baskılanması, optik sinir hasarı, pankreatit, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik gibi ciddi yan etkilerde görülebilmektedir. Biz burada linezolide bağlı gelişen ve nadir görülen bir yan etki olan bradikardi vakasını sunmak istedik.

Vaka: Bilinen diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı öyküsü olan 54 yaşında erkek hasta halsizlik ve idrarda yanma şikayeti ile dış merkeze başvurdu. Hemogram tetkikinde; Lökosit değeri (WBC): 0,84x10^9/L, nötrofil: 0,27x10^9/L, monosit: 0,05x10^9/L, hemoglobin:9.2 g/dL ve trombosit:25x10^9 /L saptanan hasta kliniğimize yönlendirildi. Periferik yayması blastik hücre infiltrasyonu ile uyumlu olan hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda %80 myeloblast infiltrasyonu görüldü. Kemik iliğinden çalışılan flow sitometri sonucu akut myeloid lösemi olarak raporlandı. Hastaya indüksiyon tedavisi olarak 7+3 planlandı. Daunorubusin 120 mg/gün (3 gün) + ARA-C 180 mg/gün (7 gün) olacak şekilde remisyon indüksiyon kemoterapisi başlandı. 3+7 kemoterapisinin 21.gününde ateş şikayeti olan hastanın eski damar yolu giriş yerinde sellülit olması üzerine enfeksiyon hastalıkları önerisi ile 2x 600 mg/gün dozda linezolid tedavisi başlandı. Linezolid tedavisinin 4.gününde hastanın halsizlik ve baygınlık şikayeti sırasında bakılan kalp hızı 34/dakika olarak saptandı. Kardiyolojiye konsültasyonu ile bradikardiye sebep olacak organik sebeplerin ekarte edilmesi sonrası etiyolojide tedaviye yeni eklenen linezolid olabileceği düşünüldü. Antibiyoterapisinde değişiklik yapılarak linezolid tedavisi vankomisin ile değiştirildi. Tedavinin değişiminden sonra 4.günde hastanın kalp hızı bazal düzeyine (ortalama 70/dk) tekrar yükseldi.

Tartışma: Hematolojik malignitelerde enfeksiyon yönetimi ve antibiyoterapi kullanımı çok sık karşılaşılan bir durumdur. Bu süreçte birçok antibiyotik kullanılmakta ve çeşitli yan etkilerle karşılaşılmaktadır. Sık görülen yan etkilerin farkedilmesi ve yönetilmesi nispeten daha kolay olmakta iken nadir görülen yan etkiler ile karşılaşmak, nedeninin saptanması ve tedavi yönetimi noktasında zorlayıcı olabilmektedir. Vakamız; literatürde linezolide bağlı bradikardi görülen ikinci vakadır. Bradikardi etiyolojisinde organik nedenler ekarte edildikten sonra medikal tedavide sadece bir ilaç değişiminin yapılması, nedenin belirlenmesinde kolaylaştırıcı bir faktör olup müdahalenin hızlı olmasını sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Linezolid, Bradikardi, Akut Myeloid Lösemi

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-90 Referans Numarası: 131

NÖTROPENİK ATEŞ İLE BAŞVURAN VE PANSİTOPENİ İLE SEYREDEN AKUT BRUSELLOZ OLGUSU

Ezgi Solak[1], Emine Bozkurt[2], Rafiye Çiftçiler[3]

[1]Beyhekim Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği
[2]Konya Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği
[3]Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Brusella enfeksiyonu dünyada en sık görülen zoonotik hastalıktır. Asemptomatik durumdan ciddi/ölümcül hastalığa kadar geniş bir klinik spektrumu olan sistemik bir enfeksiyondur. Akut brusellozis: ateş yüksekliği, gece terlemesi, artralji, myalji, sırt ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik ve baş ağrısı ile sseyredebilir. Bu olguda biz nedeni bilinmeyen ateş ve pansitopeni tablosu ile prezente olan akut bruselloz vakası sunmayı amaçladık.

Olgu: 67 yaşında kadın hasta 4 haftadır iştahsızlık, halsizlik, ateş şikayeti ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede kot altı 6 cm ele gelen dalak büyüklüğü mevcut. Hastanın laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9,8 g/dl, platelet 70 x10^3/µl, lökosit sayısı 1.7x10^3 µl ile pansitopenisi mevcuttu. Ateşi olan hastadan kan ve idrar kültürleri alınarak antibiyotik tedavisi başlandı. Piperasilin-tazobaktam antibiyotik tedavisi başlandı. Kliniği düzelmeyen hastada nedeni bilinmeyen ateşe yönelik yapılan abdomen ultrasonografide karaciğer konturları hafif düzensizdir ve dalak boyutu 19x9 cm olup arttığı izlendi. İstenen brucella aglütinasyon testinde brucella coombs 1/2560 pozitif gelmesi ve kan kültüründe brucella melitensis üremesi üzerine hastaya brusella tanısı konuldu. Doksisiklin, rifampisin ve streptomisin tedavisi ile hastada aynı gün ateş yanıtı alındı.

Tartışma ve Sonuç: Bruselloz ülkemizde son derece yaygın olarak görülmektedir. Özellikle çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme ve hayvancılıkla uğraşma brusella infeksiyonunun başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. Brusellozda en sık görülen semptomlar halsizlik, ateş, terleme, artralji ve lökomotor sistemle ilgili çeşitli belirtiler olarak bildirilmiştir. Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde anemi, sedimentasyon yüksekliği ve lenfomonositoz en sık rastlanan bulgulardı. Bruselloz vakalarında hafif hipokrom ve mikrositer bir anemi görülebilmektedir. Anemi %41-74 arasında değişmektedir. Brusellozda lökopeni %30-68, trombositopenide %28-40 değişik oranlarda görülmektedir. Pansitopeni ise %3-21 gibi değişik oranlarda bildirebilmektedir. Pansitopeni patogenezinde hipersplenizm, dissemine intravasküler koagülasyon, histiyositik hemofagositoz, kemik iliği supresyonu ve trombositlerdeki destrüksiyonun rol oynadığı düşünülmekle birlikte, patogenez henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Brusellozlu olguların %20-40'ında splenomegali görülürken, pansitopeninin eşlik ettiği brusellozlu hastaların %86-88'inde splenomegali saptandığı ve hipersplenizmin pansitopeni nedeni olabileceği bildirilmiştir. Hemofagositoz ve hipersplenizmin geri dönüşlü olduğu, hastalığın tedavisi ile ortadan kalktığı, klinik tablo ile beraber laboratuvar değerlerinin de düzeldiği bildirilmektedir. Patogenezde kemik iliği aplazisinin de rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar bruselloza bağlı kemik iliği supresyonunun nadir görüldüğü, aksine çoğu olguda kemik iliği hiperplazisi olduğunu göstermiştir. Al-Eissia ve ark. yaptıkları çalışmada pansitopenisi olan 16 brusellozlu çocuk hastanın 14'ünde (%87.5) histiyositik hemofagositoz olduğunu bildirmişler ve bunun brusellozda görülen pansitopeninin en önemli nedeni olduğunu vurgulamışlardır. Nedeni açıklanamayan uzamış ateş, hepatosplenomegali ve pansitopenisi olan hastalarda kemik iliği aspirasyonu yapılarak hemofagositoza neden olabilen lenfoma ve kemik iliğini tutan diğer neoplastik hastalıkların da ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Akut brusellozda pansitopeninin görülebileceği unutulmamalıdır. Bruselloz tanısında kan kültür pozitifliği kullanılan yönteme bağlı olarak %15-70 arasında değişebilmektedir. Kemik iliğinde etkeni üretme şansı daha fazladır. Bruselloz da görülen pansitopeni geçicidir ve uygun tedavi ile kısa sürede düzelmektedir. Pansitopeninin ön planda olduğu hastalarda diğer pansitopeni yapabilen nedenlerle beraber ülkemizde bruselloz da akılda bulunması gereken ayırıcı tanılardan bir tanesidir.

Anahtar kelimeler: Brusella, nötropenik ateş, pansitopeni

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-91 Referans Numarası: 392

HAPLODENTİK NAKİL SONRASI GELİŞEN BK VİRÜSEMİSİ VE HEMORAJİK SİSTİT, OLGU SUNUMU.

Sevil Celilova[1], Valeh Hüseynov[1], Neslihan Şanlı Mandacı[1], Gülşah Akyol[1], Kemal Fidan[1], Muzaffer Keklik[1], Ali Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinur Dedeman Kök Hücre Nakli ve Tedavi Merkezi

Giriş: Hemorajik sistit, allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda %70 sıklıkta görülen ve ciddi morbiditeye sebep olan bir komplikasyondur. BK virüs geç başlangıçlı hemorajik sistit gelişiminde ana patojen olarak bildirilmiştir(1). Viral üriner sistem enfeksiyonları sağlıklı bireylerde sık görülmez ancak immünosupresif durumdaki hastalarda sıklıkla karşımıza çıkabilir(2). Bu yazıda amaçımız allojenik kök hücre nakli sırasında viral yük ile tesbit edilen BK viremisi olan iki hastamızda gelişen hemorajik sistitin seyri, tedavi yanıtı ile ilişkisini belirlemektir.

Olgu Sunumu 1: 48 yaşında erkek hasta, Eylül 2021'de WBC 222,000 saptanarak tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastaya Kİ biopsisi yapılmış, Ph pozitif ALL tanısı almıştır. Dış merkezde 1 kür HYPER CVAD almış, yanıt olmayınca 1 kür FLAG almış, remisyon sağlanmadı için HOLZER ve POMP almışdır. POMP sonrası remisyona giren hasta 4 ay sonar nüks olmuşdur. Relaps ve refrakter Ph poz ALL tanısı ile 28.07.2022 tarihde 12/10 uyumlu akraba dış vericiden allojenik kök hücre nakli yapılmışdır. Hastaya ATG, siklofosfamid, fludarabin ve post transplant siklofosfamid ile mieloablatif rejimli hazırlama protokolu yapılmışdır. Donor hücre sayısı 2.64x10*6 olarak bildirilmişdir. Nakil öncesi hastamızda CMV seropozitifliyi olduğu için valgansiklovir başlanıldı. Akit +11. gün ateşi olan hastanın kateterinde maya üredi, mevcut kateter çekildi ve caspofungin tedavisi başlanıldı. Ateş sayısı gerilemeye başladı. Akit +15. gün hastada engrafman oluşmatığı, haplodentik nakil olduğu ve donor hücre sayısı az olduğundan dolayı 1x48 mkg G-CSF başlanıldı. +18.gün 2x750mg siproflaxasin ile profilaksi alan hastada idrar yaparken yanma hissi ve idrarda kan olmak üzere hastadan BK için test alındı. İdrarda BK-DNA pozitif(>10x10*6) hastaya 5mg/kgx1hft sidofovir tedavisi başlandı. +25.gün hastada nötröfil engrafmanı oluştu. Kimerizm için kan nümunesi alındı. Sidofovir tedavisi sonar hastamızda hematuri geriledi.

Olgu Sunumu 2: 25 yaşında erkek hasta, Şubat 2021'de AML FLT3 pozitif tanısı almış hastaya 7+3 tedavisi başlamış, tedavi sonrası nötröpeniden çıkmayınca kemik iliği refrakter sonuçlanmış, sonar FLAG+Midostaurin ile remisyon sağlanmışdır. Mart 2022'de hastada nüks gelişmiş, FLAG ve Gilferitinib ile tedavi başlanılmış ve remisyon sağlanmışdır. Yurt dışı donor taraması zamanı nüks gelişmiş, 23 haziran 2022'de hastaya 6/10 uyumlu haplodentik nakil yapılmışdır. Hasta Fludarabin, ATG, Busulfan ve post transplant siklofosmidle hazırlama rejimi almışdır. +10.gün trombosit, +12.gün nötröfil engrafmanı oluşdu. 1.ay kimerizm %99. Akit + 56.gün hasta ateş nedeniyle servise yatışa alındı, CMV DNA 10x10*6 seropozitif olan hastaya cymeven tedavisi başlanıldı. Hasta tedaviye yanıt verdi, ateş sayısı gerilese de, CMV DNA 1600 kopya olmasına ragmen ateş devam ettiği için ve haplodentik nakil olduğu için hastadan hiç bir şikayet olmaksızın üzere rutin BK virus tespiti yapılmış ve idrarda BK DNA 10x10*6, kanda 1x10*3 saptandı. Hastaya tedavi amaçlı 2x750mg siproflaxasin başlandı. Hastanın idrar yolunda yanma, hematüri ve diğer bu gibi hemorajik sistite has olan şikayetleri olmadığı için enfeksiyon sidofovir tedavisi önermedi.

Tartışma: Üromitexan ve zorlu diürez kit için hazırlama rejimlerin ürotelyal toksitesini ortadan kaldırmada eşit derecede etkilidir(3,4).Kit alıcılarında hematürinin ayırıcı tanısında polyomavirüs ilişkili hemorajik sistit ilk akla gelen olmalıdır. Hematürinin şiddeti ve süresine göre ürolojik tedavi sıklıkla gereklidir. Kit sonrası HS hemen her zaman kalıcı BK virüsü ile ilişkili olduğundan, seropozitiv hastalarda tedavi amaçlı stratejiler garanti edilmektedir(2,4).BKV ile ilişkili HS'li kit alıcıları, haftalık 1 mg/kg sidofovir ile tedavi edilir. Mikrobiyolojik yanıt, idrar BKV viral yükünde en az bir log azalma olarak tanımlanmışdır. Klinik yanıt, semptomlarda ve stabilitede iyileşme veya sistit derecesinde azalma olarak tanımlanmakdadır(5).

Anahtar kelimeler: kemik iliği, transplantasyon, bk virus, sidofovir

Kaynaklar

1. Cesaro S. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):12-21.
2. Tzannou I. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After

Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2017 Nov 1;35(31):3547-3557.

3. Espada E. BK virus-specific T-cell immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2020 May 12;4(9):1881-1893

4. Jandial A. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. Ther Adv Infect Dis. 2021 Feb 3;8:2049936121991377.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-92 Referans Numarası: 480

FAKTÖR V LEİDEN VEYA PROTROMBİN HOMOZİGOT MUTASYONU TAŞIYAN ÇOCUKLARIN KLİNİK BULGULARI

Tekin Aksu[1], Nazlı Seçgen[2], Fatma Gümrük[1], Selin Aytaç Eyüpoğlu[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı
[2]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonları tromboz gelişiminde sık görülen kalıtsal risk faktörlerindendir. Türkiye'de yapılan bir çalışma Faktör V Leiden taşıyıcı frekansını %8.4, heterozigot mutasyonu %7.3, homozigot mutasyonu %1.06 olarak bildirmiştir. Merkezimizde tromboz nedeniyle veya aile öyküsü nedeniyle kalıtsal trombofili araştırılan hastalardan, Faktör V Leiden ve protrombin mutasyonları homozigot saptanan olguların klinik ve laboratuvar bulguları araştırıldı.

Materyal metod: Ocak 2000 - Mart 2022 yılları arasında faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu homozigot olan 23 hasta ve protrombin (G20210A) mutasyonu homozigot olan 6, toplam 29 hasta saptandı. 5 hastanın verisine ulaşılamadı. Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın 8'inde (%33.3) venöz tromboz, 3'ünde (%12.5) santral sinir sisteminde (SSS) enfarkt mevcuttu. Tromboz geliştirmeyen 13 hastanın ikisinde ailesinde trombüs olması, birinde ailesinde faktör V Leiden homozigot mutasyonu olması, 10 hastada altta yatan hastalık nedeniyle trombofili araştırıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve izlemleri geriye dönük olarak araştırıldı.

Sonuçlar: Trombozu ve SSS'de enfarktı olan 11 hastanın trombüs ve enfarkt saptanma yaşı medyan 110 aydı (0-197 ay). Venöz trombozu olan hastaların %62.5'inde (5/8) alt ekstremitede derin ven trombozu, %25'inde (2/8) sinüs ven trombozu, %25'inde (2/8) renal ven trombozu, %12.5'inde (1/8) inferior vena kava, %12.5'inde (1/8) pulmoner tromboemboli mevcuttu. Venöz trombozu olan hastaların %25'inde (2/8) birden fazla lokalizasyonda trombüs saptandı. Bu hastaların birinde alt ekstremite derin venlerinde, inferior vena cavada trombüs ve pulmoner tromboemboli mevcuttu, diğer bir hastada ise alt ekstremite derin venlerinde ve renal vende trombüs mevcuttu.

Trombozu olan hastaların %37.5'inde trombozu tetikleyebilecek kazanılmış neden vardı; %12.5'inde (1/8) santral venöz kateter, %12.5'inde (1/8) enfeksiyon, %12.5'inde (1/8) sistemik lupus eritematozus (SLE) gösterildi. Etyolojik olarak birden fazla kazanılmış nedeni olan hasta yoktu. Trombozu olan hastaların %50'sinde (4/8) eşlik eden hastalık mevcuttu. Bir hastada menenjit/ensefalit, bir hastada pulmoner hemosiderozis, bir hastada SLE ve bir hastada kronik gronulamatöz hastalık vardı. SSS'de enfarkt olan hastaların hiçbirinde eşlik eden hastalık yoktu.

Trombozu olan 8 hastanın %66.7'si düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin), %25'i heparin, %12.5'i asetilsalisilik asit, %25'i varfarin, %12.5'i dabigatran ile tedavi edildi. Bir hastaya trombektomi ve doku plazminojen aktivatörü uygulandı. SSS'de enfarkt olan 3 hastadan biri aspirin, biri enoksaparin ile tedavi edildi.

SSS enfarktı ve venöz trombozu olan 11 hastanın medyan izlem süresi 6 ay (0.5-111 ay), antitrombotik tedavi alma süreleri medyan 7.5 aydı (0.5-158 ay). İzlem süresince tekrarlayan trombüs atağı görülmedi. 3,7,9,11 numaralı hastaların tedavileri başka merkezde başlandığı için takip süresi toplam antitrombotik tedavi süresinden kısadır. Trombozu olan 8 hastanın %50'sinde trombüs rekanalize oldu, %25'inde (2/8) trombüslerde kısmi düzelme görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalardan biri pulmoner hemosiderozis, diğer biri kronik granulamatöz hastalık nedeniyle kaybedildi. Bu hastaların ölüm nedeni trombüs ilişkili değildi. Hastaların klinik, laboratuvar, tedavi ve sonuçlarına ait veriler Tablo 1'de sunuldu.

Tartışma: Faktör V Leiden mutasyonu, kalıtsal trombofili olgularının %40-50'sini oluşturmaktadır, trombofilinin en yaygın kalıtsal nedenidir. İkinci en yaygın genetik trombofili nedeni protrombin mutasyonlarıdır. Bu çalışma trombofili açısından genetik riski yüksek çocukların erken yaşta, ilave kazanılmış risk faktörü olmadan da yaygın trombüs geliştirebileceklerini göstermektedir. Hastaların yarısında uygun tedaviler ile trombüs iyileşmesi sağlandı. 13 hastanın ise homozigot faktör V Leiden veya protrombin mutasyonu taşırken ortalama 14.6 yaşa kadar tromboz geliştirmedikleri görüldü.

Anahtar kelimeler: Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin mutasyonu, Tromboz

Kaynaklar

1. Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. Clin Appl Thromb Hemost. 2007;13(2):166-171. doi:10.1177/1076029606298990

2. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, et al. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019;90(10-S):44-6.

3. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. Genet Med. 2011;13(1):1-16.

4. Kujovich JL. Prothrombin Thrombophilia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA)1993.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar, tedavisine ait veriler

	Yaş (ay)	Eşlik eden hastalık	Trombüs/enfarkt görüldüğü yaş (ay)	Cinsiyet	Faktör V Leiden (G1691A)	Protrombin (G20210A)	Risk faktörü	Trombüs/enfarkt lokalizasyonu	Tedavi	Antitrombotik tedavi süresi	Trombüs açıldı mı?	Yaşıyor/öldü
1	134	-	129	K	Homozigot	Normal	-	Alt ekstremite DVT (Sol femoral ve popliteal ven) + inferior vena cava + pulmoner tromboemboli	Doku plazminojen aktivatörü + trombektomi+ Enoksaparin + Dabigatran	7	Evet	Yaşıyor
2	231	-	197	E	Homozigot	Normal	-	Alt ekstremite DVT (Bilateral vena saphena magna ve parva)	Enoksaparin	3	Evet	-
3	162	-	0.5	E	Homozigot	Normal	-	Renal ven trombozu (Sağ)	Enoksaparin+Asetil salisilik asit	158	Evet	Yaşıyor
4	88	Menenjit/ensefalit	26	E	Homozigot	Normal	Enfeksiyon	Sinus ven trombozu	Enoksaparin	0.5	-	Yaşıyor
5	203	Pulmoner hemosiderozis	91	K	Homozigot	Heterozigot	-	Sinus ven trombozu	Enoksaparin	6	-	Öldü
6	116	Kronik granulamatöz hastalık	22	E	Homozigot	Normal	Kateter	Alt ekstremite DVT (Sağ femoral ven)	Enoksaparin	9	Evet	Öldü
7	194	Sistemik lupus eritematozus	173	K	Normal	Homozigot	SLE	Alt ekstremite DVT (Sağ popliteal ve femoral ven)	Enoksaparin+varfarin	19	Kısmi	Yaşıyor
8	204	-	173	E	Normal	Homozigot	-	Alt ekstremite DVT (Bilateral ana iliyak, femoral ve popliteal ven) + sol renal ven trombozu	Enoksaparin + varfarin	27	Kısmi	Yaşıyor
9	177	-	130	E	Homozigot	Normal	-	Bilateral serebral multifokal kronik enfarktlar	Asetil salisilik asit	140		Yaşıyor
10	204	-	91	K	Homozigot	Normal	-	Sol frontal lineer kronik enfarkt	-	-		Yaşıyor
11	246	-	15	E	Homozigot	Normal	-	Bilateral frontal, sağ temporal ve parietooksipital subakut enfarkt, sağ MCA-PCA akut enfarkt	Enoksaparin	6		-

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-93 Referans Numarası: 14

OTOLOG NAKİL SONRASI GEÇ DÖNEMDE EŞ ZAMANLI SANTRAL SİNİR SİSTEM VE PLEVRA TUTULUMLUYLA RELAPS EDEN MULTİPL MİYELOM

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Damlanur Sakız[3], İpek Yönal Hindilerden[2], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Patoloji Kliniği

Giriş: Ekstramedüller hastalık yeni tanı ve relaps multipl miyelom (MM) için agresif hastalık göstergesidir. Ekstramedüller hastalık olarak santral sinir sistemi (SSS) ve plevra tutulumu oldukça nadir olup sıklık sırasıyla <%1 ve %6 olarak bildirilmiştir. Eş zamanlı SSS ve plevra tutulumuyla kendini gösteren agresif MM relaps olgu deneyimimizi paylaşacağız.

Olgu 1: Güncel yaş 63 erkek 2015'te multipl plazmositomlarla seyreden Ig G lambda MM (DS: III ve R-ISS: II) tanısı aldı. 6 VCD sonrası çok iyi kısmi yanıtlı halde otolog hematopoietik kök hücre nakili (OHKHN) uygulanmış. Nakil sonrası tam yanıt (CR) sağlanmış ve femur ve servikal vertebra bölgelerine konsolidatif radyoterapi (RT) uygulanmış. OHKHN sonrası idame tedavisi uygulanmamış. OHKN sonrası 32.ay patolojik femur fraktürü ile başvurduğunda Ig G Lambda hastalık nüksü teyit edildi. 4 VRD sonrası çok iyi kısmi yanıt (VGPR) sağlandı ve siklofosfamid ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Eş zamanlı ek 1 kurs VRD ve tutulu alan RT tamamlanmasını

takiben 2.OHKHN uygulandı. OHKHN 3.ay CR haldeyken enalidomide idamesi ve aylık zoledronik asit (ZA) başlandı. 2.OHKHN 2.yıl CR sebat ettiğinden ZA kesildi. 2.OHKHN 39.ay Ig G kappa MM 2.nüks(DS: III ve R-ISS: II) saptandı. Daratumumab-Bortezomibe-Deksametazon (DVD) başlandı. 4 DVD sonrası kısmı yanıt (PR) sağlandı. 5.kür DVD tedavisi planlanan hasta son 3 gündür devam eden anlamsız konuşmalar nedeniyle başvurdu. Kan sayımı lökosit 1700/mm^3 nötrofil: 700/mm^3 Hgb: 4.5 gr/dl PLT: 28000/mm^3 saptandı. Periferik yaymada plazma hücresi saptanmadı. PA grafide tek taraflı plevral effüzyon saptandı. Plevra ve beyin omurilik sıvı (BOS) sitopatolojik incelemesinde kappa hafif zincir monoklonalitesi gösteren plazma hücre infiltrasyonu saptandı.Yaygın ekstramedüller tutulumun eşlik ettiği olguda daratumumab-pomalidomid -deksametazon (DPD) başlandı. Eş zamanlı üçlü intratekal tedavi haftada iki kez uygulandı. Dört ardışık intratekal sonrası şuur durumu tamamen normalleşti ve kontrol BOS incelemesinde plazma hücresi saptanmadı. Haftalık ek 3 doz daha intratekal tedavi verildi. DPD 28.gününde lökosit 2200 nötrofil 1000 trombosit 50000/mm^3 saptandı ve 2.kurs DPD başlandı. 2.DPD tedavisi altında 15.gün nötropenik ateş tablosu altında dispne gelişti. PA grafide sağ akciğerde total atelektazi saptandı. Bronkoskopide sağ ana bronş hemen girişinde üst duvarda başlayan üst lonb ayrım karinasına devam ettikçe tüm ana bronş duvarının infiltre eden üzeri hiperemik ve yaygın nekrozlar içeren mukozal infiltrasyon alanı mevcut olup lezyonlar orta lob ve alt lob girişine kadar yaygın şekilde devam etmekteydi. Bronkoskopik biopside nekrobiyotik zeminde 45 derece açı yapan mantar hifleri görüldü. Serum galaktomannan pozitif saptandı. İnvasif pulmoner aspergilloma olrak değerlendirilerek vorikonazol IV başlandı. Hasta 2.DPD 24.gününde sepsis tablosunda hasta eksitus oldu.

Tartışma: MM ekstramedüller relaps için standard tedavi yaklaşımı mevcut değildir. Özellikle SSS tutulumu çoklu tedavinin eş zamanlı intratekal tedavi, radyoterapi ve özellikle immünmodülatuvar içerikli sistemik tedavi başlanmasını gerektirir. Daratumumab ve pomalidomid ekstramedüller hastalıkta etkinliği gösterilmiş ajanlar olup olgumuzda kombinasyon tedavisiyle alınan erken yanıt agresif ekstramedüller relapsta DPD etkinliğini desteklemektedir. Daratumumab ve pomalidomid ilişkili invasif küf infeksiyonu nadir bildirilmiş olup mevcut inavasif aspergilloma uzun süren nötropeni ve ağır hipogammaglobinemi ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom,ekstramedüller hastalık,daratumumab,pomalidomid

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-94 Referans Numarası: 257

PRİMER HEPATİK LENFOMANIN TANI VE TEDAVİ SÜRECİ; OLGU SUNUMU

Eldane Memmedova[1], Burak Öztürk[2], Şevval Öztüfekçi[1], Sevinj Sadigova[1], Mustafa Baydar[3], Ali Ünal [3]

[1]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı / Kayseri, Türkiye

Giriş: Primer hepatik lenfomaya tüm ekstranodal lenfomaların %1'den azını oluşturur. Orta yaş erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla saptanmaktadır. Primer hepatik lenfoma karın ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı ve sarılıklı veya sarılıksız kitle ile kendini gösteren non spesifik semptomlara sahiptir. Hepatit C ile ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Patolojik tanı genellikle Diffüz Büyük B hücreli lenfoma veya immünoblastik lenfomadır. Tanı ve tedavi zorlukları sunan nadir bir hastalıktır (1). Bu olguyu sunmakta amacımız primer hepatik diffüz büyük B hücreli lenfomanın tanı ve tedavi sürecine dikkat çekmektir.

Olgu: 51 yaşında erkek hasta. Yaklaşık 1,5 yıl önce zayıflama, aşırı terleme şikayetleri ile dış merkeze başvurmuş. Karaciğer fonksiyonel testlerinin (KCFT) yüksekliği nedeniyle ultrosonografi (USG) ve bilgisayarlı tomagrafi (BT) incelemeleri yapılmış, karaciğerinde kitle saptanmış. Viral serolojik testleri negatif olarak tesbit edilen hastaya yapılan biyopsi sonucunda germinal merkez fenotipli diffüz büyük B hücreli lenfoma NOS (not otherwise specified) tanısı konmuştur. Çekilen pozitron emisyon tomografi (PET) de karaciğerin segment 2 ve 6-7 düzeyinde geç görüntülerde daha belirgin olan ve karaciğer parankiminden minimal fazla heterojen tarzda hipermetabolik aktivite gösteren 51*44 mm boyutunda jeografik sınırlı hipodens lezyon izlenmiş (Resim 1) ve BCL-2 mutasyonu sonucu T (14:18) (Q32;Q 21) –(IGH/BCL-2): negatif saptanmıştır. Mayıs –eylül 2021 tarihleri arasında 6 Kür R–CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizol) tedavisi uygulandı. Vücut tutulumları küçülen, ama tamamen kaybolmayan hastaya kemik iliği transplantasyonu(KİT) planlandı. Daha sonra hastaya mobilizasyon eşliğinde R-ESHAP (Rtuksımab, Etoposide, Prednızolon, Sisplatin) KT uygulandı. Kemoterapiden sonra çekilen PET'de karaciğer segmentlerindeki nodüler lezyonların güncel çalışmada geç görüntülerde metabolik aktivitesinde minimal artış olduğu izelmesi üzre hasta PET konseyinde hastalık reaktivasyonu olarak değerelendirildi. KİT öncesi 3. seri tedavi olarak R-GDP (Rütuksimab, Gemsitabin, Dexametazon, Sisplastin) başlandı. KT beraberinde otolog kök hücre nakli (OKİT) hazırlığı başlandı.

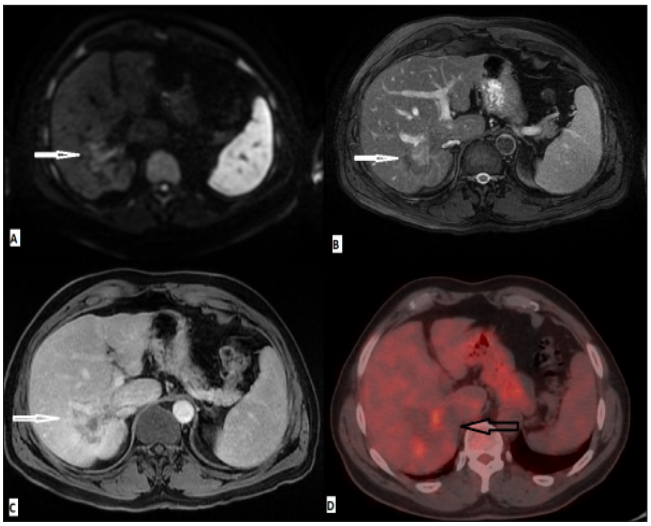
Tartışma: Primer hepatik diffüz büyük B hücreli lenfoma, geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar, ancak çoğunlukla orta yaş hastalığıdır. Erkeklerde kadınlara oranla fazla görülür ve daha genç yaşta ortaya çıkar. Hastamız da orta yaş erkekti. Hastalığın klinik seyri genellikle spesifik değildir ve en sık bildirilen semptomlar karın rahatsızlığı veya sağ üst kadran ağrısı, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Hastamızın da ilk semptomları kilo kaybı ve aşırı terleme gibi non spesifik, çoğu sistemik enfeksiyöz tablolarda rastlanan şikayetlerdi. Hastalığın karaciğere özgü tanımlanabilir bir laboratuvar paterni yoktu. Primer karaciğer lenfoması diffüz büyük B hücreli histolojik görünümüne sahipti. Hastamızın biyopsi sonucunda da germinal merkez fenotipli diffüz büyük B hücreli lenfoma NOS saptanmıştır. USG ve BT görüntüleme bulguları iyi korelasyon gösteren hipoekoik homojen kitlelerin varlığını gösterir. Hastamızda da bu görüntüleme tetkikleri ile karaciğer tutulumu saptanmıştır. Tüm vücut PET incelemesi, ekstrahepatik hastalığın boyutunu doğru bir şekilde tanımlayabilen ve tedaviye yanıtı ölçmek için kullanılabilen yararlı bir evreleme aracıdır (1,2). Hastanın erken tanı sürecinde ve tedavi yanıtını değerlendirme sürecinde PET incelemesi yapıldı. Uygulanan kemoterapi ajanlarına rağmen PET'te metabolik aktivitede minimal artış olması üzerine, konsey kararı ile hastalık reaktivasyonu olarak değerelendirildi ve 3. seri tedavi olarak R-GDP tedavisi başlandı. KT ile beraber otolog kök hücre nakli planlandı.

Sonuç: Primer karaciğer lenfoması için spesifik tedavi önerileri yapmak zordur. Tedavi süreci, altta yatan patolojik süreçler, hastalığın evresi ve diğer onaylanmış prognostik faktörler temeline dayanmaktadır.

Anahtar kelimeler: primer hepatik lenfoma; kemoterapi

Kaynaklar

1. Elsayes K.M, Menias C.O, Willatt J.M, Pandya A, Wiggins M. Primary hepatic lymphoma: Imaging findings. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 53 (2009) 373–379. doi:10.1111/j.1440-1673.2009.02081.x
2. Salmon J.S, Thompson M.A, Arildsen R.C, Greer J.P. Non-Hodgkin's Lymphoma Involving the Liver: Clinical and Therapeutic Consideration. Clinical Lymphoma & Myeloma. 2006 Jan;6(4):273-80. doi: 10.3816/clm.2006.n.001.



Resim 1. Karaciğer segment 6-7 arasında lezyon. A: Difüzyon MRI: Karaciğer segment 6-7'de sınırları belirsiz, heterojen, hiperintens alan (beyaz ok) B: Aynı lezyonun FIESTA MRI görüntüsünde hiperintens heterojen alan (beyaz ok) C: Aynı lezyonun postkontrast T1 MRI görüntülerde kontrast tutmayan alanlarla birlikte geç fazlarda şüpheli zayıf heterojen kontrast tutulumu (beyaz ok) D: PET-BT görüntüde ise lezyonda yer yer hipermetabolizma dikkati çekmektedir. (siyah ok)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-95 Referans Numarası: 133

MULTİPL MYELOMDA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW) PROGNOSTİK ÖNEMİ

Elif Yiğit Ayhan[1], Fahir Özkalemkaş [2], Bedrettin Orhan [2], İbrahim Ethem Pınar[2], Vildan Özkocaman[2]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Klinik spektrumu geniş bir hastalık olan Multiple Myelom (MM)'da prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi ve takip stratejisi açısından oldukça önemlidir. MM'da kullanılan prognostik belirteçler mevcut olsa da daha basit, ulaşımı kolay ve ucuz bir test ihtiyacı duyulmaktadır. Rutin kan sayımında bir parametre olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) de hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıklarda prognostik önemi açısından araştırılmaktadır. Literatürde MM'da RDW'nin prognostik öneminin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda MM tanısı alıp otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan ve yapılmayan hastalarda RDW'nin prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Ocak 2010 – Aralık 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaşından büyük MM tanılı 218 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar yüksek RDW (>%16,5) ve düşük RDW (≤%16,5) olmak üzere iki grup halinde değerlendirilmiştir.

Revize edilmiş uluslararası evreleme sistemine (R-ISS) göre yüksek ve düşük RDW grupları karşılaştırılmış; R-ISS evre 3 hastalığı olanların oranının yüksek RDW grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Düşük RDW grubunda medyan hemoglobin (Hb) düzeyi daha yüksek olup aynı zamanda bu grupta OKHN yapılan hasta oranı da daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p=0,006, p=0,010).

Çalışma grubumuzda ileri yaşı, evre 3 hastalığı, beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksekliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda genel sağkalım süresi daha kısa bulunmuştur. Ancak yüksek ve düşük RDW gruplarına göre genel sağkalım süreleri arasında farklılık saptanmamış olup, hastalıksız sağkalım süreleri arasında da anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda OKHN yapılan, Hb 10 g/dl üzerinde olan ve hemoglobin/RDW oranı yüksek olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur. OKHN olan hastaların tanı anında ve OKHN öncesinde RDW düzeyindeki değişime göre sağkalım süreleri değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir.

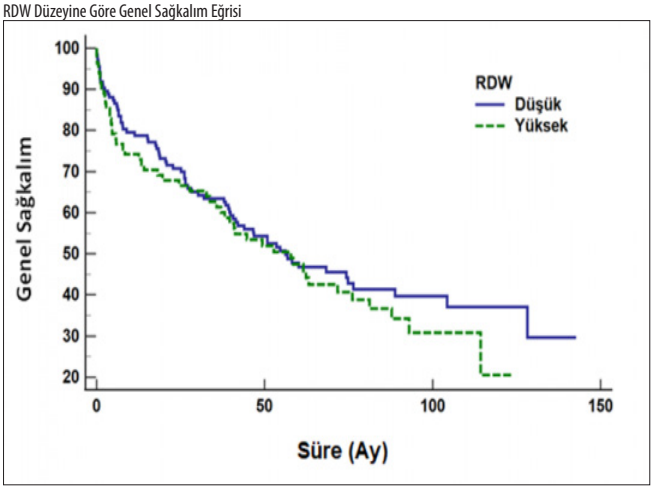
Çalışmamızda RDW grupları arasında sağkalım açısından anlamlı fark olmasa da düşük RDW grubunda erken evre hastalık ve OKHN yapılma oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmalarda kullanılan RDW üst limitlerinin farklı olması ve RDW'nin çeşitli nedenlerden etkilenmesi RDW'nin prognostik önemini araştıran çalışmaların farklı sonuçlara ulaşmasına neden olduğu düşünülmüştür. MM prognozunu belirlemek için tek bir parametre yerine içinde RDW'nin de olduğu parametrelerin incelendiği çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, hemoglobin, eritrosit dağılım genişliği, prognoz, sağkalım, otolog kök hücre nakli

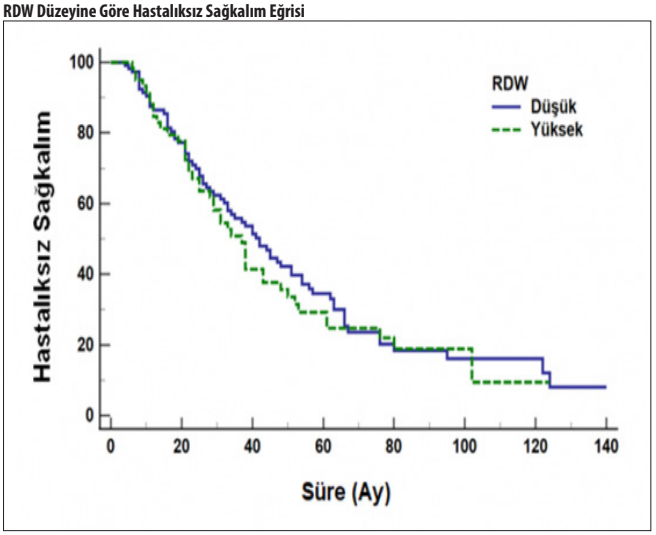
Kaynaklar

1. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu İstanbul: Uniform Basım; 2020.
2. Lee H, Kong SY, Sohn JY, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. BioMed Research International 2014;2014:145619.
3. Meng S, Ma Z, Lu C, et al. Prognostic Value of Elevated Red Blood Cell Distribution Width in Chinese Patients with Multiple Myeloma. Annals of clinical and laboratory science 2017;47:282-90.
4. Ma Y, Jin Z, Zhou S, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in mutiple myeloma patients. Oncotarget 2018;9:10118-27.
5. Rajkumar, S. Vincent, Angela Dispenzieri. Multiple myeloma and related disorders. In: Abeloff's Clinical Oncology. Vol7. Elsevier, 2020. 1884-910.
6. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings 2003;78:21-33.
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. Journal of Clinical Oncology 2015;33(26):2863-9.
8. Baysal M, Demirci U, Bas V, et al. Could ratio of hemoglobin to red cell distribution width and ratio of absolute lymphocyte count to absolute monocyte count be a prognostic tool in newly diagnosed multiple myeloma patients? Acta Haematologica Polonica 2020;51:81-7.

RDW Düzeyine Göre Genel Sağkalım Eğrisi



RDW Düzeyine Göre Hastalıksız Sağkalım Eğrisi



Tablo 1. Multipl myelom hastalarının karakteristik özellikleri

Yaş (yıl) (n=218)	61,55±10,69
Cinsiyet (n=218)	
Kadın	98 (%45)
Erkek	120 (%55)
ISS (n=218)	
Evre 1	36 (%16,50)
Evre 2	70 (%32,10)
Evre 3	112 (%51,40)
R-ISS (n=218)	
Evre 1	28 (%12,80)
Evre 2	162 (%74,30)
Evre 3	28 (%12,80)
Tanı Grubu (n=218)	
IgG Myelom	119 (%54,60)
IgA Myelom	43 (%19,70)
Hafif Zincir Myelom	52 (%23,80)
Diğer	4 (%1,80)
Hb (g/dl) (n=218)	10,10 (1,60:17)
Kreatinin (mg/dl) (n=218)	1 (0,50:12)
Kalsiyum (mg/dl) (n=216)	9,70 (7,10:17,80)
Albümin (g/dl) (n=217)	3,30 (1,40:12,50)

Tablo 2. RDW Düzeylerine Göre Multipl Myelom Hastalarının Karakteristikleri

	Düşük RDW	*Yüksek RDW*	*p-değeri*
R-ISS			
Evre 1	22 (%16,30)	6 (%7,20)	
Evre 2	101 (%74,80)	61 (%73,50)	0,022
Evre 3	12 (%8,90)	16 (%19,30)	
Tanı Grubu			
IgG Myelom	76 (%56,30)	43 (%51,80)	
IgA Myelom	19 (%14,10)	24 (%28,90)	0,040
Hafif Zincir Myelom	37 (%27,40)	15 (%18,10)	
Diğer	3 (%2,20)	1 (%1,20)	
Hemoglobin (g/dl)	10,3 (1,60:17)	9,60 (6:14,80)	0,006
OKHN Uygulaması	68 (%50,40)	27 (%32,50)	0,010

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-96 Referans Numarası: 321

MULTİPL MİYELOM OLGUSUNDA POMALİDOMİDE BAĞLI NADİR BİR YAN ETKİ; RETİNAL ÖDEM

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği

Giriş: Pomalidomid; anti-anjiyojenik ve immünmodülatör etkisi olan bir talidomit türevi bir ajandır. Multiple myelom tedavisinde çoğunlukla deksametazon ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Sık görülen yan etkileri arasında bulantı, kusma, kabızlık, baş ağrısı, titreme, kas güçsüzlüğü, burun tıkanıklığı, metalik tat, deri döküntüsü yer almaktadır. Sırt ağrısı, bulanık görme, hareket zorluğu, dengesizlik gibi yan etkiler ise daha nadir görülmektedir. Biz burada pomalidomide bağlı gelişen ve oldukça nadir görülebilen bir retinal ödem vakasını sunmak istedik.

Vaka: Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi komorbiditeleri olan 64 yaşında bayan hasta bel ağrısı ve halsizlik şikayeti ile dış merkeze başvurdu. Laboratuvar değerlerinde: lökosit değeri (WBC) 7,8x10^9/L, nötrofil:3,6x10^9/L, hemoglobin: 9.6 g/dL, trombosit: 278 x10^9 /L, üre: 52,1 mg/dL, kreatinin: 2.97 mg/dL, total protein:10,2 g/L, albümin: 2,4 g/L, kalsiyum:11.6 mg/dL olması üzerine hasta kliniğimize yönlendirildi. Yapılan ileri incelemede; serum kappa hafif zincir: 8388 mg/L (3.3-19.7 mg/L), Immünglobulin G: 52 g/L (7-16 g/L), serum protein elektroforezinde gamma piki (%43.55) mevcuttu ve serum immünfiksasyon incelemesinde Ig G kappa monoklonal gammapati saptandı. Multiple myelom ön tanısı ile yapılan kemik iliği biyopsisinde %40 atipik plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Hastaya VCD (bortezomib 1.3 mg/m^2, siklofosfamid 300 mg/m^2, deksametazon 40 mg/gün) kemoterapi protokolü başlandı. Toplam 6 kür VCD sonunda yapılan değerlendirme testleri ile tedaviye yanıt alınamadığı tespit edildi. Tedavi değişimi için değerlendirilen hastaya komorbiditeleri sebebiyle pomalidomid + dexametazon (Pomalidomid 4 mg/gün, deksametazon 40 mg/gün) tedavisi başlandı. Hastanın tedavisinin 8.gününde görme bulanıklığı ile polikliniğimize başvurdu. Göz hastalıkları ana bilim dalına konsulte edilen hastada ön planda ilaç ilişkili olabileceği düşünülen retinal ödem saptandı. Bunun üzerine hastaya en son başlanan tedavi olan pom-dex kesildi. Tedavi kesilmesinin 10. gününde hastanın şikayetleri azaldı ve kontrol muayenesinde retinal ödemin gerilediği tespit edildi. Hastanın tedavisi retinal ödem yan etki görülmesi sebebiyle değiştirildi.

Tartışma: Relaps/Refrakter Multiple Myelom'da başlıca kullanılabilecek ilaçlar proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, ixazomib), immünmodulatör ilaçlar (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), monoklonal antikorlar (daratumumab, elotuzumab, isatuksimab), alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve kortikosteroidlerden oluşan kombinasyonlardır. Multiple myelom tedavisinde hastaların mevcut komorbiditeleri, ilaç alternatiflerinin fazla olmasına rağmen tedavi ve ilaç yan etki yönetiminde zorluklara sebep olabilmektedir. Sık görülen yan etkiler kadar nadir görülen yan etkilere hakim olmak, tüm hematolojik malignitelerde olduğu gibi multiple myelom tedavi yönetiminde de her zaman akılda tutulması gereken bir noktadır.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, Pomalidomide, Retinal Ödem

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-97 Referans Numarası: 27

RELAPS REFRAKTER MULTİPL MİYELOMDA DARATUMUMAB TEMELLİ TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: CD38 antijenine karşı geliştirilmiş ilk monoklonal antikor Daratumumab (DARA) relaps refrakter multipl miyelom (RRMM) tek ajan ve kombinasyon tedavisi olarak etkinlik göstermiştir. RRMM'da erken basamakta DARA uygulanmasının kalıcı yanıt sağlanmasında etkin olduğu bildirilmiştir. İlk tanıda DARA içerikli tedaviyle minimal rezidüel hastalık (MRH) negatifliği sağlanmasl progresyonsuz sağ kalım (PFS) avantajı sağlamış olup otolog kök hücre nakil (OKHN) başarısını artıştır.. RRMM'da Daratumumab tabanlı tedavi uyguladığımız hastaların gerçek yaşam verileri paylaşılmıştır.

Metod: DARA tabanlı tedavi uygulanan 17 hasta geriye dönük olarak incelendi. Demografik bilgiler, DARA uygulanması evveli hastalık evresi, ekstrameduller hastalık (EMH) statüsü, DARA ilişkili komplikasyonlar ve tedavi yanıtları kayıt edildi.

Sonuçlar: Çalışma hastalarının özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Dahil edilen 17 hastanın (10 kadın ve 7 erkek) ortalama yaşı 63.1 ± 8.9 (47-79) saptandı. Ortanca takip süresi 61 ay (9-137), ortanca DARA tedavi süresi 5 aydı (1-19). 10 hastada EMH (%58.8) saptandı. Dört (%23.5) hasta DARA-Lenalidomid-Deksametazon (DRd), 10 hasta (%58.8) DARA-Bortezomib-Deksametazon (DVd) ve 3 hasta (%17.6) DARA-Bortezomib-Lenalidomid-Deksaametazon (D-VRd) tedavisi aldı. DARA 2 hastada 2. Basamak tedavi, 10 hastada 3. basamak, 3 hastada 4.basamak ve 2 hastada 5. Basamak tedavi olarak uygulandı. 12 hasta (%70.5) DARA tabanlı tedaviden önce dönemde OKHN uygulandı. Tek hastada 1.basamak tedavi sırasında OKHN evveli yanıt derinleştirmek amaçlı DRd uygulandı. DARA tabanlı tedaviyle 7 hasta (%41.1) tam yanıt, 2 hasta (%11,7) çok iyi kısmi yanıt, 3 hasta (%17.6) kısmi yanıt, 1 hasta (%5.8) olguda minimal yanıt sağlandı. 1 hasta (%5.8) DARA altında progresyon gösterdi. 1 hastada yanıt değerlendirilmesi yapılamadan eks oldu. 2 hastada henüz yanıt değerlendirilmedi. Dört hasta (%23.5) tedavi sürecinde eksitus (2 Covid Pnömonisi, 1 hastalık ilişkili, 1 nedeni bilinmeyen) oldu. Bir hasta tedaviyi bıraktı. İlaç ilişkili infüzyon reaksiyonu (İR) 3 (%5.8) hastada saptanmış olup 2 hastada dispne ve bronkospazm ve 1 hastada hipertansiyon gözlendi. Gelişen IR'ları semptomatik tedaviyle geriledi ve tedavi kesilmesini gerektirmedi. DARA tedavisi sürecinde 6 (%35.2) hastada pnömoni saptandı ve pnömoni saptanan tüm hastalara takipte düzenli IVIG desteği uygulandı. Bir hastada CMV pnömonisi ardından aspergillus pnömonisi (IPA) gelişti. DARA altında progresyon gösteren 1 hastada IPA gelişti. DARA tabanlı tedaviyle 4 hastada (%23.5) sitopeni gelişti. DRd ve D-VRd uygulanan 2 hastada grade 3 nötropeni; DVd uygulanan bir hastada grade 3 nötropeni ve trombositopeni, 1 hastada grade 4 trombositopeni saptandı. İki hasta GCSF desteği yapılarak, 1 hasta lenalidomid dozunda azaltma ve trombosit desteği yapılarak tedaviye devam etti. Bir hasta lenalidomid doz azaltılması ve GCSF desteğine rağmen DRd sürdürülemedi ve DVd'ye geçiş yapılarak DARA bazlı tedavi devam ettirildi.

Tartışma: DARA deneyimimiz RRMM ile sınırlıdır. Kısıtlı hasta sayısı ve takip süresine rağmen tedavi yanıt oranlarımız POLLUX ve Castor çalışmalarının verileriyle benzerlik göstermektedir. Serimizde pnömoni sıklığı daha fazla saptanmış olup durum hastalarımızın çoklu basamak tedavi öyküsü olmasına bağlı immün yapılanmalarının zayıflığı ile açıklanabilir. POLLUX ve Castor çalışmalarında pnömoni gelişenlerde etken bildirilmemiştir. Olgu serimizde 1 CMV pnömonisi ve 2 IPA saptanmıştır. DARA–fırsatçı pnömoni gelişimi arasında ilişkinin anlaşılabilmesi için ek olgu serilerine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda tek olguya HKHN evveli DARA uygulanmıştır. CASSİOPEA çalışmasında 1. basamakta DARA içerikli kombinasyonla HKHN evveli MRH negatifliği elde edilenlerde PFS avantajı bildirilmiştir. Benzer şekilde HKHN adayı olmayanlarda MAİA çalışmasında derin yanıt, MRH negatifliği ve PFS avantajı bildirilmiştir. Klinik pratikte DARA tabanlı tedaviyi daha erken basamaklarda hedeflemekteyiz.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom, daratumumab

Tablo 1. Çalışma hastalarının özellikleri	
Hasta sayısı (n)	***17***
Yaş (ortalama)	63.1±8.9 (47-79)
Medyan takip süresi (ay)	61 (9-137)
Medyan daratumumab tedavi süresi (ay)	5 (1-19)
Daratumumab kombinasyonu	DVd:10(%58.8) DRd: 4(%23.5) D-VRd: 3(%17.6)
Genel yanıt oranı (n(%))	15(88)
Tam yanıt oranı (n(%))	7 (41.1)
Daha önce aldığı sıra tedavi sayısı (median)	3
Ekstramedüller hastalık oranı (n(%))	10 (%58.8)
IR %	%5.8
Sitopeni (%)	%23.5
Pnömoni (%)	%35.2
Ölüm (%)	%23.5

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-98 Referans Numarası: 483

MEMENİN BURKİTT LENFOMA OLGUSU

Özlem Beyler[1], Öznur Yıldırım[2], Cengiz Demir[1]

[1]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji
[2]Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları

35 yaşında kadın hasta, sağ memede kitle şikayetiyle genel cerrahi kliniğinde yapılan eksizyonel biyopsi sonucunun CD20, CD10, CD79A, C-MYC, BCL-6 diffüz pozitif, BCL-2, TDT, PAN-CK, CD3 negatif, Ki67 %100 pozitif olması üzerine Burkitt lenfoma tanısı ile tarafımıza başvurdu. Hastanın kemik iliği tutulumu mevcuttu. B semptomu negatif, ECOG performansı 2 olan hastanın PET CT tetkikinde, sağ memede malignite düzeyinde artmış FDG tutulumu (SUV max: 7.4) gösteren kitle ve nodüler lezyonlar, sağ meme cildi ve pektoral kasta artmış FDG tutulumu gösteren kalınlaşma alanları (lenfoma tutulumu), supradiafragmatik malign lenf nodları, jejenual segmentlerde artmış FDG tutulumu (lenfomatöz tutulum) ve hafif artmış FDG tutulumu gösteren plevral effüzyon tespit edildi. Hastanın yapılan BOS sitolojisi negatifti. Hastaya R CODOX M/IVAC rejimi başlandı. 2 kür sonrası yapılan PET CT değerlendirmesinde sağ memede malignite düzeyinde artmış FDG tutulumu (SUV max: 4.7) ile uyumlu bulgular görüldü. Hastaya kurtarma tedavisi olarak 2 kür DHAP tedavisi verildi. Yanıt değerlendirmede çekilen PET-CT'de sağ memedeki kitlede hem boyut hem metabolik yanıt alındı. Remisyonda değerlendirilen hastamıza BEAM protokolü ile otolog kök hücre nakli yapıldı. Hastamız halen remisyonda takip edilmektedir.

Bu olguda dikkat çekmek istediğimiz nokta genç kadınlarda memedeki kitlelerin nadiren primer meme lenfoması olabileceğidir. Hızlı, agresif biyolojisi ve en önemlisi teşhiste gecikmeye yol açabilecek ağrısız klinikleri nedeniyle önem arz etmektedirler. Daha büyük çoğunlukla B hücre kökenli olup bunlardan en sık diffüz büyük B hücreli lenfoma ile karşılaşılmaktadır. Memenin Burkitt lenfoması ise oldukça nadir izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: burkitt lenfoma, primer meme lenfoması

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-99 Referans Numarası: 484

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA EMPİRİK KOLİSTİN KULLANIMI SONUCU ETKLİYOR MU? TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cumali Yalçın[1], Fahir Özkalemkaş[1], Tuba Ersal[1], Bedrettin Orhan[1], Ömer Candar[1], Sinem Çubukçu[1], Tuba Güllü Koca[1], Fazıl Çağrı Hunutlu[1], Merve Akyol[2], Rıdvan Ali[1], Vildan Özkocaman[1]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda empirik kolistin kullanımının gerekliliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Hastanemizde Ocak 2010 ve Aralık 2021 tarihleri arasında hematoloji servisine yatırılarak intravenöz kolistin tedavisi başlanan febril nötropenik hastalar retrospektif olarak incelendi. Febril nötropeni (FN) atağı esnasında kolistin başlanma endikasyonları, nefrotoksisite, FN ilişkili mortalite oranları ve alınan kültürlerde gram-negatif bakteri üreme olup olmadığı kontrol edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen toplam 160 hastanın %57'si (n=91) erkek, medyan yaş 50 (19-80) idi. Hastaların %75'i akut lösemi tanısı ile takipliydi. On bir hastaya otolog kök hücre nakli sonrası, 3 hastaya allojenik kök hücre nakli sonrası FN atağında kolistin başlandı. Kolistin kullanım süresi medyan 10 (2-33) gündü. FN atağı süresi medyan 25 (3-87) gündü. On sekiz hastada (%11) evre 2-3 akut böbrek hasarı gelişti. Kültürde en sık izole edilen gram-negatif bakteriler *Klebsiella pnömonia* (%41), *Acinetobacter baumani* (%30) ve *Escherichia coli* (%19) idi. Kolistin hastaların %68'inde (n=109) empirik olarak, %32'sinde (n=51) mikrobiyolojik kanıta dayalı olarak başlandı. En sık empirik kolistin başlanma endikasyonu %64 (n=70) sepsis veya septik şok idi. Empirik kolistin başlanan hastaların %52'sinde (n=57) kültürde gram-negatif bakteri izole edildi. Empirik kolistin başlanan hastalar ile mikrobiyolojik kanıta dayalı kolistin başlanan hastalar arasında FN ilişkili mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı (p =0.24). Empirik kolistin başlanan hastalarda kültür-pozitif olanların FN ilişkili mortalitesi, kültür-negatif olan hastalara kıyasla daha yüksek bulundu (p=0,04). Kültürde gram negatif bakteri izole edilen 108 hastanın 71'inde (%66) etken patojen eradike edildi. Kültürde gram-negatif bakteri eradike edilemeyen hastalardaki FN ilişkili mortalite, eradike edilen hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu (p =0.00).

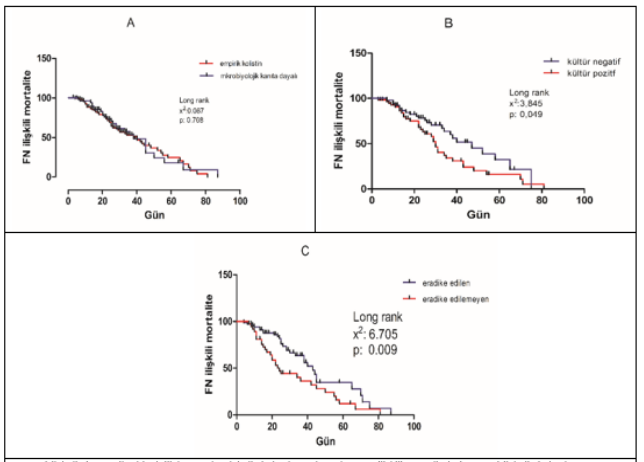
Sonuç: Bu çalışma empirik kolistin tedavisinin febril nötropenik hastalarda mortalite üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını gösterdi. Bununla birlikte, kültür-pozitif olan hastalarda mortalitenin yüksek olması nedeniyle nefrotoksisite dikkate alınarak uygun hastalara empirik kolistin tedavisi başlanmalıdır

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, kolistin, mortalite

Kaynaklar

1. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. J Clin Microbiol 2001; 39:183.
2. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gramnegative bacterial infections. Clin Infect Dis 2005;40: 1333–41.
3. Gajdacs M. The continuing threat of methicillin-resistant staphylococcus aureus. Antibiotics (Basel). 2019;8:2.
4. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(14);Jco2017776211.
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013 Dec;98(12):1826-35.

Febril nötropeni ilişkili mortalite



A: Empirik kolistin ve mikrobiyolojik kanıta dayalı kolistin başlanan hastaların FN ilişkili mortaliteleri B: Empirik kolistin başlanan hastalarda kültür-pozitif ve kültür –negatif olanların FN ilişkili mortaliteleri C: Kültürde gram negatif bakteri eradike edilen ve edilemeyen hastaların FN ilişkili mortaliteleri

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

ÖZELLİK	n=160	%
Cinsiyet		
Erkek	91	57
Kadın	69	43
Medyan yaş	50 (19-80)	
Kolistin kullanımı (medyan gün)	10 (2-33)	
FN atağı (medyan gün)	25 (3-87)	
Tanı		
AML	90	56
ALL	30	19
Lenfoma	29	18
Multiple Myelom	6	4
MDS	2	1
Aplastik Anemi	3	2
KHN	14	9
Allojenik KHN	3	2
Otolog KHN	11	7
Tedavi endikasyonu		
Empirik tedavi	109	68
Sepsis veya septik şok	70	44
Pnömoni	18	11
Anal apse	6	4
Tiflitis	5	3
Dirençli ateş	10	6
Mikrobiyolojik kanıta dayalı	51	32
Acinetobacter baumani	21	13
Klebsiella pnömonia	19	12
Escherichia coli	6	4
Pseudomonas aeruginosa	5	3
Akut böbrek hasarı	37	23
Evre 1	19	12
Evre 2	12	8
Evre 3	6	4

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, FN: Febril nötropeni, KHN: Kök hücre nakli, MDS: Myelodisplastik sendrom

Tablo 2. Empirik ve mikrobiyolojik kanıta dayalı kolistin başlanan hastaların karşılaştırılması

Karakteristik Özellik	Empirik tedavi (n=109)	Mikrobiyolojik kanıta dayalı (n=51)	p değeri
Kolistin medyan/gün	9 (2-29)	14 (2-33)	0,006
FN atağı medyan/gün	26 (3-81)	25 (6-87)	0,160
Kültürde gram negatif bakteri varlığı	57 (%52)	51 (%100)	-
Akut Böbrek hasarı	25 (%23)	13 (%25)	0,726
FN ilişkili mortalite	59 (%54)	26 (%51)	0.76

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-100 Referans Numarası: 192

POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ TANILI HASTALARDA ELEKTROKARDİYOGRAFİK VE EKOKARDİYOGRAFİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bahattin Engin Kaya[1], Sinan Demircioğlu[2], Atakan Tekinalp[2], Ahmet Lütfi Sertdemir[3], Mustafa Çağrı Ergün[1], Ali Kürşat Tuna[1], Şerif Ahmet Kandemir[3], Abdullah İçli[3], Özcan Çeneli[2]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Giriş: Polisitemia vera (PV) ve *Esansiyel trombositemi* (ET) kronik myeloproliferatif hastalıklardır. Myeloproliferatif seride artışla beraber arterial ve venöz trombozlar, pulmoner hipertansiyon, miyokarda infarktüsü gibi çeşitli klinik sonuçlar oluşturabilmektedirler. Çalışmamızda bu hastalıkların kalp üzerine etkilerini elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile değerlendirme amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza PV tanılı 50 hasta ET tanılı 50 hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 50 kişi alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı değerleri kaydedildi. Tüm hastaların 12 derivasyon elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı ve rutin transtorasik ekokardiyografik (Philips Epiq 7 (Philips Healthcare Systems, USA)) incelemesi yapıldı. Tansiyon holter cihazıyla (24/h PWA monitör) Pulse Wave Velosite (Mobil-O-Grapf PWA monitör (Stolberg/Germany)) değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza, yaşları median 57(18-75) olan 50 PV hastası (erkek 35(%70), kadın 15(%30)), yaşları median 56,5(20-78) olan 50 ET hastası (erkek 17(%34), kadın 33(%66)) ve kontrol grubuna yaşları median 51(32-70) olan 50 kişi (erkek 21(%42), kadın 29(%58)) dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan PV, ET ve kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, kilo, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Kontrol grubunda PR aralığı PV ve ET hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Sırasıyla p:0,007 ve p:0,024). Ölçülen değerleri normal sınırlarda olmakla beraber, Kontrol grubunda diyastolik posterior duvar kalınlığı PV ve ET hastalarına kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla p:0,019 ve p:0,009). ET hastalarında PWV kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,012).

Sonuç: PV ve ET'nin elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada; EKG'de ventriküler aritmileri predikte etmekte kullanılan parametreler (QT, QTc, Tp-Te, Tp-Te/QT) ve PAB literatürün aksine anlamlı bulunmamıştır. Daha önce yapılan yayınlara benzer şekilde transtorasik ekokardiyografideki diyastolik fonksiyon parametreleri üzerinde ise PV ve ET'nin olumsuz etkileri saptanmıştır. ET hastalarında aortik sertlik kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken PV hastalarında kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera, Esansiyel trombositemi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, Pulse Wave Velosite

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-101 Referans Numarası: 486

LÖSEMİ TEDAVİSİNDE GELİŞEN BAŞ AĞRISININ İKİ NEDENİ: ASEPTİK MENENJİT VE BEYİN ABSESİ

Özgür Cartı[1], Yusuf Ziya Aral[1], Soner Sertan Kara[2], Mediha Akcan[1], Yasemin Işık Balcı[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Lösemi tedavisi sırasında baş ağrısı önemli bir semptomdur. Tanı sırasında lösemik infiltrasyon ya da tedavi kesimi sonrasında bir relaps işareti olabileceği gibi, lösemi tedavisi esnasında enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir. Burada AML nedeniyle tedavisi devam ederken, şiddetli baş ağrısı nedeniyle tetkik edilen, aseptik menenjit ve beyin absesi saptadığımız iki olgu sunulmuştur.

Olgu 1: Bir aydır devam eden ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, kemik ağrısı yakınmaları ile başvuran dört yaşında erkek hastaya AML tanısı kondu. AML-BFM 2012 protokokolüne uygun tedavi başlandı. Protokolün HAE kemoterapisi öncesinde yapılan değerlendirmede kemik iliği remisyonda, BOS direk bakıda hücre görülmedi, BOS sitoloji benign saptandı. HAE birinci gün intratekal sitozin arabinozid tedavisi verildi ve sistemik yüksek doz *sitozin arabinozid* (2x 3 gr/m^2, 3 gün) başlandı. Aynı gün içinde, analjezik ile gerileyen frontal bölgede şiddetli baş ağrısı başladı. HAE ikinci günde baş ağrısı devam eden hastanın subfebril (37.8 C°) ateşi oldu. HAE üçüncü günde frontal bölgede baş ağrısı, ateş devam ederken kusma yakınması da gelişti. Nörolojik muayenesi normal olan hastanın meninks irritasyon bulguları negatifti. Kontrastlı kraniyal MR normal saptandı. Hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS berrak ve basınç normal olarak değerlendirildi. BOS direk bakıda 170/mm^3 lökosit görüldü, BOS protein ve glukoz normal sınırlarda saptandı. BOS sitolojide, zeminde nötrofillerden zengin inflamatuar hücreler izlendi. BOS gram boyamada mikroorganizma görülmedi. Tam kan sayımında BK: 2630/ mm^3, MNS: 2320/ mm^3, C-reaktif protein 19.4 mg/dl olan hastaya menenjit tanısıyla meropenem ve vankomisin tedavisi başlandı. HAE 4. günde sistemik sitozin arabinozid tedavisi tamamlanan hastanın ateş ve baş ağrısı yakınmaları geriledi. BOS bakteri ve viral PCR negatif sonuçlandı. BOS ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Sistemik sitozin arabinozid tedavisinin sonlanmasıyla birlikte klinik bulgularda düzelme olması, mikrobiyolojik incelemelerde pozitiflik saptanmaması üzerine olguda sitozin arabinozid ilişkili aseptik menenjit düşünülerek antibiyotik tedavileri 8. günde sonlandırıldı. İzlemde ateş ve baş ağrısı tekrarlamadı.

Olgu 2: Ateş, bacaklarda mor lekeler ve halsizlik yakınmaları ile getirilen onbir yaşında kız hasta AML tanısı aldı. Tanısal LP ve kranyal MR'da lösemik tutulum saptanmadı. Hastaya AML-BFM 2012 protokolüne uygun kemoterapi başlandı. Protokolün AI kemoterapisi verildi ve sonrasında ateş ve baş ağrısı yakınması ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde Hb: 6.9 gr/dl, BK: 60/mm^3, MNS: 0/ mm^3, Plt: 41000/mm^3, C-reaktif protein: 19.7 mg/dl bulundu. Febril nötropeni kabul edilerek ampirik meropenem tedavisi başlandı. İzlemin üçüncü gününde ateşleri dirençli seyreden ve sol frontal bölgede şiddetli baş ağrısı ve kusma yakınması olan hastanın fizik muayenesinde ense sertliği saptandı. Göz dibi bakısında grade 1 papilödem olan hastanın kranyal MR'ında sol frontal lob anteriorunda kortikal-subkortikal alanları etkileyen 14x11 mm boyutlarında, T1/T2 hiperintens, postkontrast komşu meninkslerde de opaklaşma bulgusunun eşlik ettiği sınırları belirsiz lezyon, fokal serebrit ve eşlik eden memenjit olarak raporlandı. Hastanın nötropenik olması nedeniyle organize olmamış beyin absesi olarak değerlendirildi. Hastanın meropenem tedavisine vankomisin, amikasin ve ampirik antifungal amfoterisin B eklendi. Fleksibl endoskopide nazal pasajda pürülan akıntı saptandı, mantar enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Paranazal BT ve Toraks BT normal saptandı. Tedavinin 7. gününde baş ağrısı ve kusma şikayetlerinde gerileme oldu, ateş pikleri azaldı, 10. günden sonra ateşsiz izlendi. Tedavinin 5. haftasında radyolojik bulgularda gerileme oldu. İki ay sonunda radyolojik olarak tam iyileşme sağlandı.

Anahtar kelimeler: Lösemi, baş ağrısı, aseptik menenjit, beyin absesi

Kaynaklar

1- Thordarson H, Talstad I. Acute meningitis and cerebellar dysfunction complicating high-dose cytosine arabinoside therapy. Acta Med Scand. 1986;220(5):493-5.

2- van den Berg H, van der Flier M, van de Wetering MD. Cytarabine-induced aseptic meningitis. Leukemia 2001; 15(4): 697–9.

3- Pease C.L., Horton T.M., McClain K.L., Kaplan S.L. Aseptic meningitis in a child after systemic treatment with high dose cytarabine. Pediatr. Infect. Dis. J. (2001) 20 87–89.

4- Lackner H, Sovinz P, Benesch M, Smolle-Jüttner F, Mokry M, Schwinger W et al. Management of brain abscesses in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2009 Mar;52(3):408-11.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-103 Referans Numarası: 193

PRİMER HEPATİK LENFOMANIN TANI VE TEDAVİ SÜRECİ; OLGU SUNUMU

Eldane Memmedova[1], Neslihan Mandalcı Şanlı [2], Gülşah Akyol [2], Kamil Fidan [2], Mustafa Baydar[2], Muzaffer Keklik [2], Burak Öztürk [3], Ali Ünal [2]

[1]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı / Kayseri, Türkiye
[3]Erciyes Üniversitesi,tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı / Kayseri, Türkiye

Giriş: Primer hepatik lenfomaya tüm ekstranodal lenfomaların %1'den azını oluşturur. Orta yaş erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla saptanmaktadır. Primer hepatik lenfoma karın ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı ve sarılıklı veya sarılıksız kitle ile kendini gösteren non spesifik semptomlara sahiptir. Hepatit C ile ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Patolojik tanı genellikle Diffüz Büyük B hücreli lenfoma veya immünoblastik lenfomadır. Tanı ve tedavi zorlukları sunan nadir bir hastalıktır (1). Bu olguyu sunmakta amacımız primer hepatik diffüz büyük B hücreli lenfomanın tanı ve tedavi sürecine dikkat çekmektir.

Olgu: 51 yaşında erkek hasta. Yaklaşık 1,5 yıl önce zayıflama, aşırı terleme şikayetleri ile dış merkeze başvurmuş. Karaciğer fonksiyonel testlerinin (KCFT) yüksekliği nedeniyle ultrosonografı (USG) ve bilgisayarlı tomagrafi (BT) incelemeleri yapılmış, karaciğerinde kitle saptanmış. Viral serolojik testleri negatif olarak tesbit edilen hastaya yapılan biyopsi sonucunda germinal merkez fenotipli diffüz büyük B hücreli lenfoma NOS (not otherwise specified) tanısı konmuştur. Çekilen pozitron emisyon tomografi (PET) de karaciğerin segment 2 ve 6-7 düzeyinde geç görüntülerde daha belirgin olan ve karaciğer parankiminden minimal fazla heterojen tarzda hipermetabolik aktivite gösteren 51*44 mm boyutunda jeografik sınırlı hipodens lezyon izlenmiş (Resim 1) ve BCL-2 mutasyonu sonucu T (14:18) (Q32;Q 21) –(IGH/BCL-2): negatif saptanmıştır. Mayıs –eylül 2021 tarihleri arasında 6 Kür R–CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin, Prednizol) tedavisi uygulandı. Vücut tutulumları küçülen, ama tamamen kaybolmayan hastaya kemik iliği transplantasyonu(KİT) planlandı. Daha sonra hastaya mobilizasyon eşliğinde R-ESHAP (Rtuksımab, Etoposide, Prednızolon, Sisplatin) KT uygulandı. Kemoterapiden sonra çekilen PET'de karaciğer segmentlerindeki nodüler lezyonların güncel çalışmada geç görüntülerde metabolik aktivitesinde minimal artış olduğu izelmesi üzre hasta PET konseyinde hastalık reaktivasyonu olarak değerelendirildi. KİT öncesi 3. seri tedavi olarak R-GDP (Rütuksimab, Gemsitabin, Dexametazon, Sisplastin) başlandı. KT beraberinde otolog kök hücre nakli (OKİT) hazırlığı başlandı.

Tartışma: Primer hepatik diffüz büyük B hücreli lenfoma, geniş bir yaş aralığında ortaya çıkar, ancak çoğunlukla orta yaş hastalığıdır. Erkeklerde kadınlara oranla fazla görülür ve daha genç yaşta ortaya çıkar. Hastamız da orta yaş erkekti. Hastalığın klinik seyri genellikle spesifik değildir ve en sık bildirilen semptomlar karın rahatsızlığı veya sağ üst kadran ağrısı, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybıdır. Hastamızın da ilk semptomları kilo kaybı ve aşırı terleme gibi non spesifik, çoğu sistemik enfeksiyöz tablolarda rastlanan şikayetlerdi. Hastalığın karaciğere özgü tanımlanabilir bir laboratuvar paterni yoktu. Primer karaciğer lenfoması diffüz büyük B hücreli histolojik görünümüne sahipti. Hastamızın biyopsi sonucunda da germinal merkez fenotipli diffüz büyük B hücreli lenfoma NOS saptanmıştır. USG ve BT görüntüleme bulguları iyi korelasyon gösteren hipoekoik homojen kitlelerin varlığını gösterir. Hastamızda da bu görüntüleme tetkikleri ile karaciğer tutulumu saptanmıştır. Tüm vücut PET incelemesi, ekstrahepatik hastalığın boyutunu doğru bir şekilde tanımlayabilen ve tedaviye yanıtı ölçmek için kullanılabilen yararlı bir evreleme aracıdır (1,2). Hastanın erken tanı sürecinde ve tedavi yanıtını değerlendirme sürecinde PET incelemesi yapıldı. Uygulanan kemoterapi ajanlarına rağmen PET'te metabolik aktivitede minimal artış olması üzerine, konsey kararı ile hastalık reaktivasyonu olarak değerelendirildi ve 3. seri tedavi olarak R-GDP tedavisi başlandı. KT ile beraber otolog kök hücre nakli planlandı.

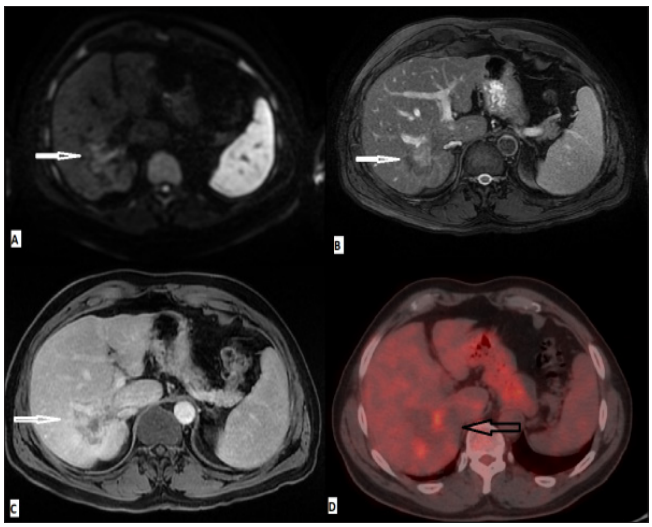
Sonuç: Primer karaciğer lenfoması için spesifik tedavi önerileri yapmak zordur. Tedavi süreci, altta yatan patolojik süreçler, hastalığın evresi ve diğer onaylanmış prognostik faktörler temeline dayanmaktadır.

Anahtar kelimeler: primer hepatik lenfoma; kemoterapi

Kaynaklar

1. Elsayes K.M, Menias C.O, Willatt J.M, Pandya A, Wiggins M. Primary hepatic lymphoma: Imaging findings. Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 53 (2009) 373–379. doi:10.1111/j.1440-1673.2009.02081.x

2. Salmon J.S, Thompson M.A, Arildsen R.C, Greer J.P. Non-Hodgkin's Lymphoma Involving the Liver: Clinical and Therapeutic Consideration. Clinical Lymphoma & Myeloma. 2006 Jan;6(4):273-80. doi: 10.3816/clm.2006.n.001.



Resim 1. Karaciğer segment 6-7 arasında lezyon. A: Difüzyon MRI: Karaciğer segment 6-7'de sınırları belirsiz, heterojen, hiperintens alan (beyaz ok) B: Aynı lezyonun FIESTA MRI görüntüsünde hiperintens heterojen alan (beyaz ok) C: Aynı lezyonun postkontrast T1 MRI görüntülerde kontrast tutmayan alanlarla birlikte geç fazlarda şüpheli zayıf heterojen kontrast tutulumu (beyaz ok) D: PET-BT görüntüde ise lezyonda yer yer hipermetabolizma dikkati çekmektedir. (siyah ok)

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-104 Referans Numarası: 395

HEKSOKİNAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI HEMOLİTİK ANEMİ VE UZUN QT SENDROMU OLGULARI

Tekin Aksu[1], Selin Aytaç Eyüpoğlu[1], Burçak Kurucu[2], Fatma Gül Ersan[3], Sinem Nur Selçuk[4], Fatma Gümrük[1]

[1]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı
[2]SBÜ Ankara Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği
[3]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı

Giriş: Heksokinaz eksikliği eritrosit enzimopatileri arasında nadir görülen ve glikolitik yolağı etkileyen yenidoğan döneminden itibaren ağır hemoliz, bebeklikte sık transfüzyon ihtiyacı gösterebilen veya hafif hemolitik anemiye yol açan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Burada heksokinaz eksikliği ve uzun QT sendromu tanısı alan iki kardeş olgu sunulmuştur.

Olgu 1: 13 aylık erkek hasta, ilk kez 5 aylıkken solukluk ve dispne nedeniyle başvurdu. Yenidoğan döneminde 1 günlükken emmeme ve sarılık ile hastaneye başvurduğu, bir haftalıktan itibaren aralıklı eritrosit transfüzyonları aldığı öğrenildi. Anne baba akrabalığı olup, kardeşinin kronik sferositik olmayan hemolitik anemi nedeniyle takip edildiği ve splenektomi sonrası transfüzyon ihtiyacının ortadan kalktığı (Olgu 2) öğrenildi. Fizik muayenede büyüme geriliği olmayan hastanın skleral ikteri dışında patoloji yoktu. Hastanın abisi ile benzer hematolojik seyir göstermesi nedeniyle abiden gönderilen yeni nesil dizileme analizinde *HK1* geni ekzon 1'de c.34C>T homozigot olduğu görüldü. Hastaya ait laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunuldu. Hastanın hemolitik anemiye yönelik yeni nesil dizileme analizinde *HK1* geni ekzon 1'de c.34C>T homozigot ve *KCNQ1* geninde c.1097G>A heterozigot mutasyon gösterildi. Kardiyolojik açıdan semptomu olmayan ancak uzun QT'si olan hastaya propranolol başlandı. Kolestaz nedeniyle araştırılan hastada sendromik olmayan safra kanal azlığı saptandı. Hastanın hemoglobini 8-10 g/dl arasında seyretmekte ve son 6 aydır transfüzyon verilmeden izlenmektedir.

Olgu 2: 13 yaşında erkek hasta solukluk ve sarılık nedeniyle başvurdu. Yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle fototerapi gördüğü, kan değişimi yapılmadığı, iki aylıktan itibaren anemi nedeniyle ayda bir kez düzenli eritrosit süspansiyonu aldığı öğrenildi. Transfüzyon altında bakılan glukoz 6 fosfat dehidrogenaz, piruvat kinaz ve pirimidin 5' nükleotidaz enzim düzeyleri normal, ozmotik frajilite testi normal ve globin elektroforezinde anormal bant saptanmadı. Karaciğer ve myokard demir birikimi ölçümüne yönelik manyetik rezonans görüntülemede karaciğerde ileri derecede demir birikimi saptandı. Beş yaşında kronik sferositik olmayan hemolitik anemi nedeniyle splenektomi uygulandı. Splenektomi sonrası transfüzyon ihtiyacı olmadı. Ürogenital sistem anomalisi (çift mea) nedeniyle opere oldu. Nefrolojik değerlendirmesinde fonksiyonel olmayan sol böbrek saptandı. Hafif mental retardasyonu nedeniyle özel eğitim görmekteydi. Fizik muayenede vücut ağırlığı 31 kg (<3 p, -2,47 SDS), boyu 138 cm (<3 p, -2,81 SDS), skleral ikteri ve splenektomiye ait skar izi vardı. Hastaya ait laboratuvar değerleri Tablo 1'de sunuldu. Hastanın hemolitik anemiye yönelik yeni nesil dizileme analizinde *HK1* geni ekzon 1'de c.34C>T homozigot ve *KCNQ1* geninde c.1097G>A heterozigot mutasyon gösterildi. Kardiyolojik açıdan semptomu olmayan ancak uzun QT'si olan hastaya propranolol başlandı.

Sonuç: Tüm yaşlarda kronik hemoliz ile seyreden, immün aracılı nedenler dışlanan ve membranopati düşünülmeyen hastalar enzimopati açısından değerlendirilmelidir. Özellikle Olgu 1 ve 2'de olduğu gibi anemiye yetersiz retikülosit yanıtı gözlenen hastalar glikolitik yolak bozuklukları açısından değerlendirilmelidir. Olgular, transfüzyon altında tanıya yönelik tetkiklerin hatalı olabileceğini ve kalıtsal hemolitik anemiye yönelik genetik testlerin daha üstün olabileceğini göstermektedir. Olgu 2'de olduğu gibi heksokinaz eksikliğinde psikomotor reterdasyon eşlik edebilmektedir. *KCNQ1* genindeki dominant kalıtılan mutasyonlar uzun QT sendromuna yatkınlık yaratmaktadır. Uzun QT sendromu tanısı alan olgular propranolol ile kardiyak semtomları olmadan izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Heksokinaz eksikliği, Uzun QT sendromu, Splenektomi

Tablo 1. Hastalara ve ailesine ait laboratuvar verileri

	Olgu 1	*Olgu 2 (Splenektomi öncesi)*	*Olgu 2 (Splenektomi sonrası)*	*Anne*	*Baba*	*Kardeş*
Hemoglobin (g/dL)	8.1	8.5	12.2	13.3	16.1	13
MCV (fL)	91.9	86.7	94.9	86.9	90.8	84.4
MCHC (g/dL)	33.4	34.4	32.8	33.3	34.3	34.1
Retikülosit (%)	7.2	6	1.29	1.7	1.25	0.68
İndirek bilirubin (mg/dL)	1.83	2.81	0.58	0.63	0.4	0.23
LDH (U/L)	403	853	253		254	203
Periferik yayma	Polikromazi, Akantositler %2 normoblast	Polikromazi, Akantositler	Polikromazi, Akantositler	Anizositoz ve Hipokromi	Hemoliz bulgusu görülmedi	Hemoliz bulgusu görülmedi
QT değerleri (sn) (N: <0.46)	0.54	0.49		0.51	0.41	0.47

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-105 Referans Numarası: 489

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARINDA LÖKOSİTAFEREZ İŞLEMİNİN HASTALARIN YAŞAM KALİTESİ, ANKSİYETE-DEPRESYON DURUMLARINA OLAN ETKİSİ

Selda Kahraman[1], Fatih Saygılı[2], Emre Gerçeker[2], Hakan Yüceyar[2], Evren Özdemir[1]

[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji
[2]Medicana İzmir Hastanesi, Gastroenteroloji

İnflamatuar barsak hastalıklarında (İBH) konvansiyonel tedaviye dirençli olan hastalarda alternatif arayışlara duyulan ihtiyaç ile lökositaferez ile ilgili çalışmalar ortaya çıkmıştır. Lökositaferez, aktif ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CH) olan standart tedavi yaklaşımlarına dirençli olan hastalarda lökositlerin mekanik olarak dolaşım sisteminden uzaklaştırıldığı yeni bir farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımıdır.

Çalışmamızda; IBH olan hastalarda lökositaferez işleminin ardından hastaların yaşam kaliteleri, depresyon ve anksiyete durumlarında gelişen değişimleri irdelemek amaçlandı

Çalışmamıza Medicana İzmir Hastanesinde Haziran 2021-Temmuz 2022 yılları arasında - Cellsorba E kolonu kullanılarak lökositaferez işlemi yapılan aktif 22 UC, 19 CH olmak üzere toplam 41 hasta (14 kadın 27 erkek) alındı Hastaların ortanca yaşları 34 (19-66) idi. İşlem öncesinde tüm hastalara hastaların yaşam kalitelerini, anksiyete ve depresyon durumlarını gösteren SF 36, hastalık anksiyetesi ve Beck anksiyete - depresyon, hastalık anksiyetesi anketleri uygulandı. Hastalara eş zamanlı ilaçları ile birlikte lökositaferez işlemi 10 seans (haftada 2 gün/ toplam 5 hafta) yapıldı. İşlem tamamlandıktan bir hafta sonra aynı anketler tekrardan yapıldı.Hastaların demografik verileri tablo 1 de sunuldu.

Tablo 2'te lökositaferez işlemi öncesi ve sonrası yapılan anketlerin puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin analiz sonuçları verilmiştir. Beck anksiyete, Beck depresyon ve hastalık anksiyetesi puanları uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0.018, p<0.001, p=0.005). Fiziksel Fonksiyon puanı uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0.017). Genel sağlık algısı, uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. (p=0.001). Canlılık (p=0.002), sosyal işlevsellik (p<0.001), ruhsal sağlık (p<0.001), sağlık değişimi(p=0.017). puanları uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere nazaran Beck anksiyete puanlarında daha belirgin düşme izlendi. (t:2,854, p: 0,008) Hastalık anksiyete puanlarında eğitim durumu lise üstü olanlarda (t: 2,810, p: 0.010), sigara içmeyenlerde (t: 2,667, p: 0.013),antidepresan kullanmayanlarda (t: 2,650, p: 0.013) daha belirgin düşme izlendi. Düzenli çalışan hastalarda sağlık değişimi puanlarında (t: 2,667, p: 0.013), ruhsal sağlık puanlarında (t: 2,086, p: 0.044), belirgin artış saptandı

10 seanslık işlem sonrasında hastaların kan parametrelerinde oluşan değişim Tablo 3 'de sunuldu. Hemoglobin (p=0.002), hematokrit (p=0.002), trombosit (p<0.001), monosit (p=0.006), CRP (p=0.024), sedimentasyon (p=0.031) değerleri uygulama sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüştür. Lökosit (p=0.813), nötrofil (p=0.619), lenfosit (p=0.475), PT (p=0.310), APTT (p=0.145), INR (p=0.359), fibrinojen (p=0.070), ferritin (p=0.111) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak; standart tedavilere dirençli IBH'ı olan hastalarda 10 seans lökositaferez işlemi sonrasında hastaların yaşam kalitelerinde, depresyon ve anksiyete durumlarında belirgin iyileşme görülmüştür. İşlem ile dolaşımdan monositler belirgin uzaklaştırılmış, sedimentasyon ve CRP gibi akut faz yanıtında iyileşme gözlenmiş, aferez işleminin komplikasyonu olarakda hastaların hb, htc, trombosit değerleri müdahale etmeyi gerektirmeyecek düzeyde kısmen düşmüştür.

Anahtar kelimeler: Kolitis Ülseroza, Chrohn Hastalığı, Lökositaferez

Tablo 1. Hastalara ait sosyodemografik verilerin dağılımı (N=41)

Değişkenler	*Grup*	*N veya Medyan (min-max)*	*% veya Ort±S*
Yaş		34 (19,00-66,00)	36,70±12,07
Cinsiyet	Kadın	14	34.15
	Erkek	27	65,85
Boy (cm)		172,0 (155,0-191,0)	173,50±8,80
Kilo (kg)		71,50 (44,0-110,0)	72,23±16,65
BMI		23,48 (16,0-40,0)	23,99±5,27
Tanı	Colitis ülseroza	22	53,65
	Chrohn hastalığı	19	46,35
Tanı yaşı		30,0 (16,0-66,0)	31,68±11,27
Okul	İlkokul	5	12,2
	Ortaokul	7	17.1
	Lise	10	24,4
	Üniversite	19	46,3
Gelir durumu	<5000TL	3	8,1
	5000-10000TL	24	64,9
	>10000TL	10	27
Medeni Durum	Bekar	14	37,8
	Evli	23	62,2
Sigara	İçmiyor	30	81,1
	İçiyor	7	18,9
Çalışma	Çalışmıyor	15	40,5
	Çalışıyor	22	59,5
Anti TNF tedavi	Almıyor	26	65
	Alıyor	14	35
Antidepresan kullanımı	Yok	27	67,5
	Var	13	32,5
Santral kateter kullanımı	Yok	34	85
	Var	6	15

Tablo 2. Ölçek ve Ölçek Alt Boyutlarının Uygulama Öncesi ve Sonrası ölçümlerinin karşılaştırılması

Değişkenler		*Uygulama Öncesi Mean±SD*	*Uygulama Sonrası Mean±SD*	*P değeri*
Beck anksiyete puanı	41	12,58±9,62	8,13±7,14	0.018
Beck depresyon puanı	41	16,80±8,39	11,10±5,98	<0.001
Hastalık aksiyetesi puanı	41	14,37±5,01	7,43±7,43	<0.001
Fiziksel fonksiyon	41	15,80±2,49	21,17±3,34	0.017
Fiziksel rol güçlüğü	41	26,50±32,40	30,87±37,26	0.427
Ağrı	41	54,03±27,98	58,33±28,81	0.253
Genel sağlık algısı	41	41,12±19,06	48,25±18,10	0.001
Canlılık	41	41,50±19,22	50,62±16,49	0.002
Sosyal işlevsellik	41	44,88±24,35	58,52±24,13	<0.001
Emosyonel rol güçlüğü	41	40,41±30,93	41,50±36,46	0.815
Ruhsal sağlık	41	49,60±19,34	59,60±17,02	<0.001
Sağlık değişimi	41	53,37±30,28	63,62±33,04	0.017

Tablo 3. Uygulama öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Lökosit (/mm³)	8036,55±3764,02	7884,98±2914,51	0.813
Nötrofil (/mm³)	6470±2352,93	6686,25±2189,13	0.619
Hemoglobin (g/dl)	12,28±2,08	11,48±1,91	0.002
HCT (%)	37,47±4,94	35,16±5,08	0.002
PLT (/mm³)	350350±142049,93	226115,08±80949,04	<0.001
Monosit (/mm³)	714,58±375,34	520,2±258,69	0.006
Lenfosit(/mm³)	2180,18±1534,56	1961,18±1052,25	0.475
Protrombin zamanı (sn)	14,23±1,27	14,52±1,51	0.310
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı(sn)	31,27±3,71	70,2±143,15	0.145
INR	1,08±0,1 1,1±0,12	1,1±0,12	0.359
Fibrinojen (mg/dl)	476,88±229,59	387,71±204,7	0.070
C Reaktif Protein (mg/L)	20,59±33,46	9,3±15,95	0.024
Ferritin (ng/ml)	68,00±95,89	45,88±52,49	0.111
Sedimentasyon (mm/saat)	18,59±14,44	14,03±12,88	0.031

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-106 Referans Numarası: 260

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN PRİMER İMMUN TROMBOSİTOPENİ HASTALARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Öktem[1], Tayfur Toptaş[2], Işık Atagündüz[2], Ayşe Tülin Tuğlular[2], Tarık Ercan[3], Özen Dedeoğlu [4], Asu Fergün Yılmaz[2]

[1]İzmit Seka Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[4]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Primer immün trombositopeni (ITP), periferik kan trombosit sayısının 100 x 10^9/L'den az olması ve trombositopeninin herhangi bir belirgin başlatıcı ve/veya altta yatan nedeninin olmaması olarak tanımlanan izole trombositopeni ile karakterize edinilmiş immün aracılı bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, bir oral trombopoietin reseptör agonisti olan eltrombopag'ın kronik immün trombositopenili (İTP) hastalarda etkinlik ve güvenirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya primer immun trombositopeni tanısı alan, en az bir ay eltrombopag tedavisi almış, 18 yaşından büyük 11'i erkek, 45'i kadın olmak üzere toplam 56 kişi dahil edildi. Bu hastalarda eltrombopag etkinliği ve güvenirliği geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastalarımızın medyan takip süresi 30 (2-130) aydı. Bu süre boyunca toplam yanıt oranı %89.1 iken 16 hastada relaps gelişti. Toplam yanıt oranı ve relaps gelişiminde demografik verilerin (yaş, cinsiyet), önceki aldığı tedavilerin, tedaviye başlamadan önceki trombosit sayısının ilişkili olmadığı görüldü. Nadir olarak gözlenen kemik iliği fibrozu 2 hastamızda yan etki olarak gelişti.

Sonuç: Eltrombopag, uzun vadede bile ITP'li hastalarda etkili ve güvenlidir.

Anahtar kelimeler: trombositopeni, immun trombositopeni

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-107 Referans Numarası: 490

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA TANISAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kübra Gündüz[1], Ender Coşkunpınar[1], Simge Erdem[2], Mustafa Nuri Yenerel[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı

Kronik lenfositik lösemi (KLL), küçük, olgun görünümlü lenfositlerin kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda birikimiyle karakterize malign bir hastalıktır. KLL tanısı, periferik kanda 3 aydan uzun süre devam eden lenfositoz (Ulusal Kanser Enstitüsü Çalışma Grubu (NCI-WG) tarafından 5000 /microL olarak belirtilmiştir), immünfenotip (CD19, CD20, CD23 ve CD5 pozitifliği) ile konulur. Günümüzde, KLL hastalarını klinik ve laboratuvar özelliklerine dayalı olarak risk gruplarına göre sınıflandırmak için başlıca iki klinik evreleme sistemi kullanılmaktadır. Yaygın olarak kabul görmüş hematolojik temelli evreleme yöntemleri Rai ve Binet sistemleri, bireysel prognozu tahmin etmede kullanılmaktadır. Bu evrelemeler, fiziki muayene ve standart laboratuvar testlerini içermektedir. Rai evreleme sistemi, periferik lenfositoz, trombosit sayısı, hemoglobin düzeyi ve lenfadenopatinin varlığı veya yokluğu üzerine kurulmuştur. Binet evreleme sistemi ise, 1 cm'den büyük lenf ganglionu varlığı saptanan lenfoid bölgelerin sayısı, organomegali, anemi ve trombositopeninin varlığına dayanmaktadır. Ayrıca hastalardan istenen flow sitometri analizi (CD38), kromozomal anomalilerin (del 13q14, del 11q22, trizomi 12, del 17p13, del14q32 ve del6q23) deteksiyonu ve biyokimyasal parametrelerin (β2-mikroglobulin ve laktat dehidrojenaz) seviyeleri de hastaların klinik evresini yansıtmaktadır.

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Hematoloji BD. 'da Kasım 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında KLL tanısı konulan 18 yaş üstü 30 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan rutin izlem sırasında alınan kan örneklerinden flow sitometri analizi (CD38), FISH anomalileri (del 13q14, del 11q22, trizomi 12, del 17p13, del14q32 ve del6q23) ve biyokimyasal parametrelerin (β2 mikroglobulin ve laktat dehidrojenaz) analizi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların %63,3'ü kadın, %36,7'si erkek iken, ortalama yaşları ise 57,67 idi. Sitogenetik analizler (del 13q14, del 11q22, trizomi 12, del 17p13, del14q32 ve del6q23) ile laktat dehidrogenaz ve β2 mikroglobulin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Rai ve Binet evreleme sistemlerine göre sınıflandırılan hastalar ile CD38, laktat dehidrogenaz ve β2 mikroglobulin seviyeleri karşılaştırıldığında Binet evreleme sistemi ile yalnızca β2 mikroglobulin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunurken (p=0.024), aynı şekilde Rai evreleme sisteminde de β2 mikroglobulin seviyeleri ile karşılaştırma sonucu anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (p=0.017). Hastaların yaşı ile CD38, laktat dehidrogenaz ve β2 mikroglobulin seviyeleri karşılaştırıldığında ise β2 mikroglobulin seviyeleri ile hastaların yaşı arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir (p=0.01).

Sonuç olarak çalışmamızda β2 mikroglobulin seviyelerinin KLL hastalığının klinik evresini yansıtmada önemli bir biyobelirteç olduğu ve yaş ile birlikte artış gösterdiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, flow sitometri, sitogenetik analiz

Kaynaklar

1. Cheson, B. Bennett, J. M. Grever, M. Kay, N. Keating, M. J. O'Brien, S. et al. 1996. 'National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment', Blood, 87(12): 4990-4997.
2. Amaya-Chanaga, C. I. Rassenti L. Z. 2016. 'Biomarkers in chronic lymphocytic leukemia: Clinical applications and prognostic markers', Best Pract Res Clin Haematol, 29: 79-89.
3. Jones, D. 2010. 'Neoplastic hematopathology: experimental and clinical approaches'. Jones D. (eds.) Houston, TX: Humana Press.
4. Gaidano, G. Foa, R. Dalla-Favera, R. 2012. 'Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia'. J Clin Invest, 122:3432—8.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, evreleme sistemi ve prognostik parametreler

	N	%		
Cinsiyet				
Kadın	19	63,3		
Erkek	11	36,7		
Rai Evreleme				
0	3	10,0		
1	7	23,3		
2	15	50,0		
3	4	13,3		
4	1	3,3		
Binet Evreleme				
A	10	33,3		
B	17	56,7		
C	3	10,0		
	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	57,67	22,54	31	84
CD38	11,56	17,00	0,38	71,30
β2 mikroglobulin	3,34	1,25	1,78	5,69
Laktat dehidrogenaz	223,30	147,64	133	925

Tablo 2. Sitogenetik analiz sonuçları

			Laktat dehidrogenaz					CD38						β2 mikroglobulin				
	N	Ort	S.S.	Min.	Maks.	p	N	Ort	S.S.	Min.	Maks.	p	N	Ort	S.S.	Min.	Maks.	p
del13q14																		
Var	16	202,94	67,45	140	396	0.908	14	6,09	4,40	0,60	14,80	0.166	15	3,71	1,33	1,78	5,69	0.107
Yok	12	260,25	219,91	145	925		9	20,05	25,10	0,38	71,30		12	2,86	1,02	1,81	4,83	
del14q32																		
Var	5	344,60	327,49	166	925	0.205	3	6,88	5,76	0,60	11,90	0.737	5	3,49	1,53	1,78	5,43	0.969
Yok	18	203,33	75,97	144	396		16	14,48	19,70	0,38	71,30		17	3,35	1,30	1,81	5,69	
del11q23																		
Var	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
Yok	30	223,30	147,64	133	925		23	11,56	17	0,38	71,30		29	3,34	1,25	1,78	5,69	
del17p13.1																		
Var	2	159,50	9,192	153	166	0.216	1	10,68	-	10,68	10,68	0.451	2	5,02	0,58	4,61	5,43	0.096
Yok	26	232,73	156,55	140	925		22	11,60	17,40	0,38	71,30		25	3,21	1,19	1,78	5,69	
Trizomi 12																		
Var	3	482,00	400,66	145	925	0.316	1	0,38	-	0,38	0,38	0.097	3	3,74	1,04	2,77	4,83	0.396
Yok	25	196,96	59,18	140	396		22	12,06	17,23	0,60	71,30		24	3,30	1,29	1,78	5,69	
del6q23																		
Var	1	144,00	-	144,00	144,00	0.097	1	2,00	-	2,00	2,00	0.201	1	5,69	-	5,69	5,69	0.098
Yok	22	238,14	168,57	145	925		18	13,91	18,63	0,38	71,30		21	3,27	1,24	1,78	5,65	

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-108 Referans Numarası: 491

ROMATOLOJİK HASTALIK TETKİKİ ESNASINDA, DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA TRANSFORME OLMUŞ FOLİKÜLER LENFOMA OLGUSU

Gülçin Çelebi[1], Aysucan Gümüş[1], Hande Dik[1], Ajda Güneş[1], Nazan Özsan[1], Soner Duman[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Foliküler lenfoma, ikinci sıklıkta görülen bir hodgkin dışı lenfoma alt tipi olup batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir ve 7/100.000 oranında saptanmaktadır. Genel olarak indolen bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalığa rağmen asemptomatiktir. Yıllar içerisinde vakaların bir kısmı yüksek dereceli lenfomaya transforme olabilir.

Bu vakamızda kilo kaybı ve sedimentasyon yüksekliği ile başvuran hastanın zemininde saptadığımız transforme foliküler lenfomayı anlatmayı hedefledik.

Bilinen DM ve hipertansiyon tanılı 68 yaşında kadın hasta kilo kaybı şikayetiyle başvurdu. Anemi ve sedimentasyon yüksekliği saptanmış olup malignite tetkik nedenli yatırıldı. Fizik muayenesinde karaciğer kot altı 4 cm ele gelmekteyken, muayenesinde ele gelen lenfadenopati

saptanmadı. Tetkiklerinde; ANA: 1/2560 nüklear, 1/1280 granüler, ro-52:+3 olan hastaya Sjögren ön tanısı ile yapılan tükrük bezi biyopsisinde lenfosit skoru 2 saptandı.

Anemi sebebini açıklamak için yapılan Kemik iliği aspirasyonunda Myeloid / Eritoid:3/1, Hipersellüler Kemik İliği, %60'a ulaşan lenfoid hücre odakları izlendi, biyopsi ile korelasyonu önerildi. Kemik iliği biyopsisi patolojisinde toplam 4 fokal lenfoid hücre topluluğunun büyük kısmı CD20 ve bcl-2 ile pozitif saptandı. Başta "marjinal zon lenfoma" olmak üzere "düşük dereceli B hücreli lenfoma" olasılığı açısından kuşku duyuldu, ancak bulgular kesin tanı için yeterli bulunmadığından nodal yada ekstranodal kuşkulu bir odak mevcut ise biyopsi kontrolü önerildi. Yüzeyel lenfadenopatisi olmayan hastaya, ileri tetkik olarak yapılan batın BT'sinde Karaciğer 218 mm,. Dalak 150mm boyutlarındayken; Paraaortik alanda, aortakaval bölgede, çölyak grupta, batın içi mezenterde en büyüğü sol paraaortik alanda ve yaklaşık 30x25 mm boyutlarında multiple LAP'lar saptandı.

Batın içi lap'lardan eksizyonel biyopsi yapıldı.Patoloji sonucunda Diffüz büyük b hücreli lenfoma(%70) foliküler lenfoma derece 3 b(%30) saptandı. PET/BT'sinde sol aksiller alanda ve abdominopelvik alanda hipermetabolik lenfoma tutulumuyla uyumlu lenf nodları izlenmekteydi.

Bu bulgularla, diffüz büyük B hücreli lenfomaya transforme olmakta olan foliküler lenfoma tanısı alan hastaya standart dozlarda R-Bendamustin kemoterapisi başlandı. İlk kür tedaviden sonra yapılan kontrollerinde sedimentasyon değerinin normale döndüğü ve kilo kaybının durduğu saptandı. Hasta halen kemoterapilerine kliniğimizde devam etmekte ve izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, transformasyon, sedimentasyon

Kaynaklar

THD lenfoma tanı ve tedavi kılavuzu sürüm 1.4- ekim 2020

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-109 Referans Numarası: 492

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ BİR OLGUDA, ALLO-KHN SONRASI DİRENÇLİ AKUT GASTROİNTESTİNAL GVHD VE TMA TEDAVİSİNDE MULTİ-AJAN DENEYİMİ

Bedrettin Orhan[1], Vildan Özkocaman[1], Lalenur Yaşartürk[2], Öznur Kalkan[2], Tuba Ersal[1], Rıdvan Ali[1], Fahir Özkalemkaş[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilimdalı
[2]Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT), malign ve benign birçok hematolojik hastalık için küratif bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, transplantasyon sonrası gelişebilecek toksisiteler nedeniyle dikkatle yönetilmesi gereken bir süreçtir. Akut graft versus host hastalığı, alloreaktif donör T hücrelerinden kaynaklanan doku hasarına ve gastrointestinal tutulum sebebiyle önemli mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir (1). Bu yazımızda çoklu rejimler ile tedavi edilen akut gastrointestinal GvHD ve trombotik mikroanjiopatisi (TMA) olan allojeneik nakilli bir hastayı sunmayı amaçladık.

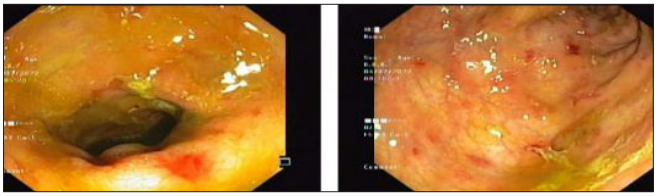
Olgu: 22 yaşında akut myeloid lösemi M2 tanılı kadın hastaya, HLA tam uyumlu (10/10) kız kardeşinden Aralık 2021 tarihinde allo-HSCT uygulandı. Nakil sonrası +55. günde, mikofenolat mofetil immünsüpresif tedavisi altında grade 2-3 ishal şikayeti başlayan hastanın gaita analizlerinde enfeksiyöz patolojiler ekarte edildikten sonra hastaya prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda verildi ve bir hafta sonrasında ishali grade 4 ve ECOG performans skoru 3 olan hasta gastrointestinal GvHD ön tanısıyla yatırıldı. Kolonoskopik inceleme 'rektum, sigmoid kolonda yaygın eritematöz noktalanmalar ve aftöz ülserler, erozyonlar' şeklinde raporlandı (Resim-1) ve alınan mukozal biyopsi sonucu grade 4 GVHD ile uyumlu bulundu. Eş zamanlı total bilirubin yükselmeye başlayan ve genel durumu bozulan hastaya naklin +72. günü 2mg/kg dozdan metilprednizolon, ruksolitinib 2x10mg ve ekstrakorporeal fotoferez işlemi başlatıldı. +79.günde ellerde uyuşma ve görmede azalma şikayetleri olması üzerine çekilen beyin MR'da 'Sağ frontal lobdan subkortikal yerleşimli bir adet, sol frontal lobda subkortikal yerleşimli iki adet ve sol temporal lobda subkortikal yerleşimli birkaç adet T2A FLAİR imajlarda hiperintens, diffüzyon kısıtlamayan ve boyanmayan lezyonlar izlenmiştir, bulgular graft versus hostun kraniyal tutulumu lehine değerlendirilmiştir' (Resim-2) şeklinde raporlandı. Hastanın sitopenilerinin derinleşmesi üzerine yapılan periferik yaymada yaygın şistositoz izlenmesi, LDH ve bilirubin yüksekliği olması üzerine hastada TMA düşünüldü. ADAMTS13 aktivite ölçümü için kan ayrıldıktan sonra plazmaferez başlanıp, kraniyel görüntülerin GvHD lehine yorumlanması üzerine haftalık etanercept tedaviye eklendi. +91. günde kontrol amaçlı gönderilen CMV DNA pcr'ın 189 olarak sonuçlanması üzerine i.v. gansiklovir tedavisi başlandı. 7 seans plazmaferez tedavisine yanıt vermeyen ve ADAMTS13 aktivite düzeyi normal olarak sonuçlanan hastada naklin +107. Gününde endikasyon dışı onam alınarak haftalık ekulizumab (300mg/hafta) tedavisine geçildi. Ekulizumab sonrası transfüzyon ihtiyacı ortadan kalkan, sitopenileri kısmen düzelen, ishal şikayeti gerilen ve genel durumu düzelen hasta naklin +139. günü taburcu edildi. Hastanın ekstrakorporeal tedavisine ayaktan devam edildi ve 6 aya tamamlandı. Toplamda 9 hafta ekulizumab verildi. +5 ay 15. Günde grade 3 ishali tekrar başlayan hastaya lityum 300 mg/gün dozunda başlandı. 1.5 ay lityum kullanımı ile ishal şikayeti tamamen gerileyen hastanın naklin +9. ayında mikofenolat mofetil ve ruksolitinib tedavileri ile izlemine devam edilmektedir.

Tartışma: Bugüne kadar, steroide rezistan veya steroide refrakter akut GvHD için optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır (2, 3). Bu vaka sunumu, multi-ajanlar (steroid, ruksolitinib, ekstrakorporeal fotoferez, etanercept, ekulizumab, lityum) ile tedavi edilen akut gastrointestinal GvHD ve TMA'lı, steroide dirençli bir allojeneik transplant hastasını tanımlamaktadır. Hastada ayrıca tüm bu tedaviler uygulanırken CMV aktivasyonu olması ve bu komplikasyon ile de baş edilmesi gerektiğinden hastanın yönetimi zorlayıcı olmuştur. Olgumuz hem gastrointestinal GvHD hem de TMA ile komplike olması ve multi-ajan tedavisi ile gastrointestinal semptomların düzelmesi nedeniyle önemlidir.

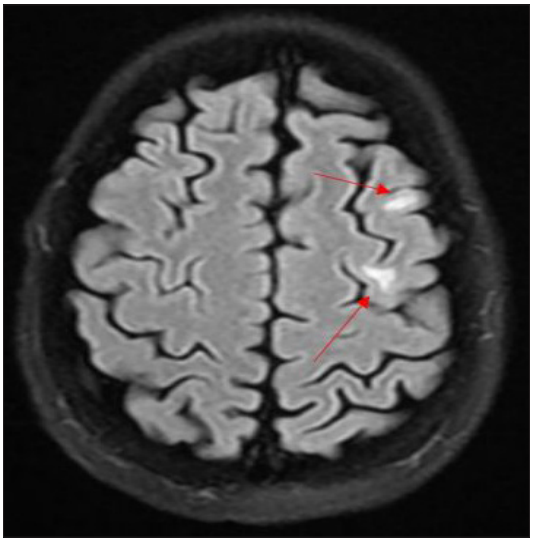
Anahtar kelimeler: akut lösemi, graft versus host hastalığı, trombotik mikroanjiopati

Kaynaklar

1. Steinbach G, Hockenbery DM, Huls G, Furlong T, Myerson D, Loeb KR, et al. Pilot study of lithium to restore intestinal barrier function in severe graft-versus-host disease. PLoS One. 2017;12(8):e0183284.
2. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(8):1150-63.
3. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med. 2017;377(22):2167-79.



Resim 1. Hastanın rektosigmoidoskopik mukozal ülser ve eritematöz alanları



Resim 2. Beyin MR, T2 imajda, sol frontal ve temporal lob lezyonlar kırmızı oklarla gösterilmiştir.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-110 Referans Numarası: 15

YAŞLI AKUT B LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTASINDA INOTUZUMAB-MİNİ HYPERCVD DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Yüksel Aslı Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Inotuzumab ozogamisin (INO), sitotoksik madde olan calicheamicin'e bağlı bifonksiyonel bir bağlayıcı vasıtasıyla bağlanan hümanize bir anti-CD22 IgG4 monoklonal antikorudur. Tek ajan INO relaps refrakter B-akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde etkinlik göstermiştir. Faz 2 tek kollu tek merkez çalışmalar INO-mini-hyper-CVD kombinasyonunun yeni tanı yaşlı akut B-ALL tedavisinde güvenli ve etkin bir seçenek olduğuna işaret etmektedir.

Olgu 1: 81 yaş erkek pansitopeni (Lökosit 1800/mm^3, nötrofil 1000/mm^3 Hgb 9 gr/dl PLT 45000/mm^3) nedeniyle başvurmuş. Kemik iliği biopsisi ile CD20(-) B akut lenfoblastik lösemi tanısı almış. İlk tanıda normal karyotip saptanmış. bcr abl PCR, tr 4,11 ve del 11q23 negatif saptanmış. EKOG performans statüsü 1 olan hastaya BFM protokolü doz azaltması yapılarak başlanmış. BFM faz 1 indüksiyon sonrası kemik iliği biyopsisinde %40 blast saptanan hasta takip için başvurdu. Performans durumu yüksek yoğunluklu kemoterapi rejimi için uygun olmayan hastaya kurtarma tedavisi olarak INO-mini-hyper-CVD rejimi başlandı. Inotuzumab ilişkili infüzyon reaksiyonu, karaciğer toksisite veya aritmi gözlenmedi. INO-mini-hyper-CVD 1A kolu sırasında febril nötropenik ateş dışında ek komplikasyon saptanmadı ve tedavi takviminde aksama olmadan INO-mini-hyper-CVD 1B kolu uygulandı. 1B sırasında komplikasyon gözlenmedi. INO-mini-hyper-CVD 1B sonrası kemik ilik biopsinde remisyon rapor edildi. INO-mini-hyper-CVD protokolüne devam edildi. Uzayan sitopeni nedeniyle protokol 4 haftalık aralıklarla devam ettirildi. Halihazırda INO-mini-hyper-CVD 3B tamamlanmış olup kontrol kemik iliği biopsisinde remisyon devam etmektedir. Takipte tedavi seyrini etkileyecek enfeksiyoz komplikasyon ve inotuzumab ilişkli toksisite gözlenmemiştir. Edinsel hipogammaglobinemi nedeniyle düzenli intravenöz immünglobulin desteği verilmeye devam edilmektedir.

Tartışma: 70 yeni tanı yaşlı B-ALL hastasının dahil edildiği MD Anderson kanser merkezi faz 2 çalışmasında INO-mini-hyper-CVD rejimi ile tüm yanıt %98 ve tam yanıt %70 saptanmış olup tedavi ilişkili erken ölüm raporlanmamıştır. 3 yıllık takipte INO-mini-hyper-CVD rejimi ile sağ kalım %63 olup medyan sağ kalıma ulaşılamamıştır. Olgumuzda INO-mini-hyper-CVD 1.basamak tedavide kullanılmasa da ideal dozda ve sürede remisyon indüksiyon protokolü uygulanmadan yüksek blast yüküyle sağlanan remisyon sağlanmıştır. Yaşlı B-ALL'de sağ kalımı uzatacak ve tedavi ilişkili mortaliteyi azaltacak INO-mini-hyper-CVD rejimi gibi potansiyel yenilikçi yaklaşımların etkinliklerini araştıran faz 3 çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: inotuzumab- HCVD, akut lenfoblastik lösemi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-111 Referans Numarası: 194

YÜKSEK IGG M PROTEİNİ İLE GELEN MULTİPLE MYELOM OLGUSUNDA BORTEZOMİB TEDAVİSİ SONRASI FLARE SENDROMU

Aylin Karataş[1], Boran Yavuz[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Merve Kakcı[1], Ömer Şeker[1], İnci Alacacıoğlu[1], Fatih Demirkan[1], Güner Hayri Özsan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hipergamaglobulinemi, özellikle IgM'yi ve nadiren IgG'yi içeren monoklonal koşullar hiperviskozite sendromunun en yaygın nedeni olup semptomatik hiperviskozite, Waldenström makroglobulinemisinde (%10-30) Multiple Myelomada olduğundan (%2-6) çok daha yaygındır. Waldenstrom makroglobulinemisinde monoklonal IgM konsantrasyonu 5 g/dl'yi aştığında veya serum viskozitesi 4.0 santipoizden fazla olduğunda ortaya çıkar. (1) Bunun nedeni en sık Rituximab tedavisine başlandıktan hemen sonra ortaya çıkan Ig M flare olarak tanımlanmıştır (2). Kliniğimizde IgG Kappa Multiple myelom tanısı koyduğumuz ve ilk doz bortezomib ve deksametazon tedavisi sonrası flare sendromu gelişen olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: 62 yaşında erkek hasta, Kasım 2021 den beri bel ağrısı nedeniyle tetkik edilmekte. Haziran 2022 de çekilen Lomber MR da T12 korpusda akut/subakut fraktür,L1 korpusda konus medüllarise bası yapan kronik fraktür saptanması, anemi, protein/albümin oranının ters dönmesi nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji kliniğine yönlendirilmiş. Başvurusundaki laboratuarında kreatin 1.63 mg/dl, düzeltilmiş Ca 13 mg/dl, T.protein 16.7 g/dl, albümin 2.3 g/dl, Wbc 10*3/uL, Hmg 9.6 g/dl, IgG 9344 mg/dl ve diğer Ig düzeyleri baskılanmış, B2 mikroglobulin 11.6 mg/dl, serum serbest kappa düzeyi 2160 mg/dl, Kappa/Lambda oranı 223 saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda %90 plazma hücresi izlenen hasta ISS Evre 3, IgG Kappa Multiple Myelom tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Hiperkalsemisi için hidrasyon ve diüretik tedavisi başlandı. 2.3 mg Bortezomib ve 40 mg deksametazon uygulandı. Takibinde letarji, akut konfüzyonel durum gelişmesi nedeniyle Beyin BT si çekilen hastada akut patoloji izlenmedi. Hiperviskozite ön planda düşünülerek plazmafereze alındı. İşlem sonrası kliniğinde dramatik düzelme gözlenen hasta 3 gün üst üste plazmafereze alındıktan sonra semptomları tamamen geriledi. İlk kür tedavisi tamamlandıktan sonra lomber vertebrada bası yapan fraktür nedeniyle ortopedi tarafından kifoplasti yapıldı. FISH sonuçlarında 1q gain mutasyonu, p53(17p13) ve ATM(11q22) delesyon pozitif saptanması nedeniyle yüksek riskli kabul edilen hastaya indikasyon dışı onam alınarak ikinci kür tedavisi bortezomib, lenalidomide ve deksametazon olarak devam edildi. Hasta tedaviye çok iyi kısmi yanıtlı olup yüksek doz kemoterapi destekli otolog kök hücre nakli planı ile kliniğimizde izlemdedir.

Sonuç: Tedavi ilişkili hiperviskozite sendromu IgG multiple myeloma da nadir görülen bir komplikasyon olup bir çalışmada %4.2 insidans bildirilmiştir (3). Bizim olgumuzda tanıda serum IgG si 9344 mg/dl olup ilk doz kemoterapi sonrası IgG flare sonrası hiperviskozite sendromu gelişmesi nedeniyle nadir görülen bir vaka olup bu açıdan önem arz etmektedir. CAR-T tedavisi ve Bispesifik antikorlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olmakla birlikte ICAN sendromu ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: HVS (hiperviskozite sendromu)

Kaynaklar

1-Mackenzie MR, Babcock J (1975) Studies of the hyperviscosity syndrome. II. Macroglobulinemia. J Lab Clin Med 85(2):227–234

2-Ghobrial MI, Fonseca R, Greipp PR et al (2004) Initial immunoglobulin M 'Flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia. Cancer101:2593–2598

3-Pruzanski W, Watt JG. Serum viscosity and hyperviscosity syndrome in IgG multiple myeloma. Ann Intern Med 1972; 77: 853-60

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-112 Referans Numarası: 261

YABANİ ARI ZEHİRİ MİYELOİD BLASTİK HÜCRELER ÜZERİNE ETKİLİDİR

Ali Zahit Bolaman[1], Rahmi Çetinkaya[1], Canan Hazır[2], Selçuk Hazır[2], İrfan Yavaşoğlu[2]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen Fakültesi

Arkaplan: İlaçlara dirençli akut miyeloid lösemili (AML) tedavisi hastaların tedavisi güçtür. Akıllı ilaçlara uygun olmayan ya da bu ilaçlara erişimin olamadığı hastalarda tedavide yeni yaklaşımlar gereklidir. Yabani arı zehiri lösemi hücreleri üzerine etkili olabilir.

Materyel ve metot: Vespula germanica cinsi yabani arılar Kuşadası Dilek Ulusal Parkından toplandı. Aydın-Kuşadası Dilek Ulusal Parkından toplandı. Arıların zehir keseleri uzman biyolog tarafından çıkartıldı. Daha sonra Asetonitril ve trifloroasetic asit ile yıkama ve santrifüj sonrası supernatant elde edildi. AML HL60 ve K562 hücre hattında hücreler %90 yoğunluğa ulaştığında pasajlanarak çoğaltıldı. Tripan mavisi ile hücre canlılığı doğrulandıktan sonra, hücreler 100 µl hacimde yaklaşık 1×10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi. Yaban arı yılan zehiri süpernatanı ve doksorubisin'in doz titrasyonu sonrası çalışma gurupları oluşturularak hücre kültürlerindeki etkileri incelendi ve IC-50'ye sahip konsantrasyonlarına bakıldı. MTS/PMS'nin kuyucuklara eklenmesi sonrası mikroplaka okuyucuda absorbans ölçümü yapıldı. Anneksin V kullanılarak flow sitometri ile hücrelerin apopitoz oranları değerlendirildi.

Bulgular: AML HL60 ve K562 hattında hem doksorubisin hem de yabani arı zehiri doz ve zamana bağlı olarak öldürücü etki gösterdi (Tablo 1). Buna karşılık anneksin V kullanılarak bakılan apopitoz doksorubisine göre daha az idi.

Sonuç: Yabani arı zehiri deneysel ortamda lösemi hücreleri üzerine etkilidir. Tedavi olanaklarını tüketen AML hastalarınını tedavisinde yabani arı zehiri bir seçenek olabilir. Klinik çalışmalar yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: leukemia, blasts, treatment

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-113 Referans Numarası: 493

HİPERKALSEMİ ETYOLOJİSİNDE MULTİPL MYELOM VE PRİMER HİPERPARATROİDİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Hasan Mücahit Özbaş[1], Oğuz Dikbaş[1], Esma Çınar[2], Ayşe Karaibrahim[1], İrem Asuman Koçak[1], Ali Aktekin[3], Demet Şengül[2], Emsal Aydın[4]

[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
[4]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Hiperkalsemi en sık görülen nedenleri primer hiperparatiroidizm (PHP) ve malignitelerdir(1). PHP, olguların %80'i soliter paratroid adenomundan kaynaklanmaktadır(2). Multipl myeloma (MM) monoklonal gamapati, destrüktif kemik lezyonları, anemi, hiperkalsemi, böbrek yetmezliğine yol açabilen klonal plazma hücre hastalığıdır. PHP ve MM birlikteliği oldukça nadir görülmektedir(1). Bu olgu sunumunda hiperkalsemi etyolojisi araştırmasıyla MM ve paratroid adenomu saptanan bir hastanın tanı ve tedavi süreci özetlenmiştir.

Olgu sunumu: 73 yaşında kadın hasta Kasım 2022'de sırt, bel ağrısı, dizüri, ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Ateş, bulantı, kusma yoktu.. Renal taş öyküsü olması ve lökositüri saptanması üzerine idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla yatırılmış. İdrar ve kan kültürlerinde dirençli E.coli üremesi olduğundan meropenem başlandı. Hastanın yatış sonrası ilk tetkiklerinde; WBC:3600/mm^3 Nötrofil 2400/mm^3 Hgb:7,1 g/dl sedim 150 mm/saat kreatinin 0,78mg/dl TProtein 78,3 g/l Albümin 22,9 g/l Kalsiyum11,2 mg/dl (düzeltilmiş12,5 mg/dl) 25-OH vitamin D: 4,86ng/ml Parathormon 197.4 ng/l (N:15-65) Fosfor 2,6 mg/dl Magnezyum 1,97 mg/dl Alkalen fosfataz: 204µ/l 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 267 mg/gün fosfor 686 mg/gün olarak saptandı. Hastada anemi, sedimantasyon yüksekliği Albümin/TProtein oranın bozulması, periferik yaymada rulo formasyonu görülmesi feritin,B12 ve folat düzeylerinin normal olması MM için kuşku uyandırdı. İmmunfikasyon elektroforezinde belirgin IgG/Kappa tipi monoklonal gamapati saptandı. Kemik iliği aspirasyonunda yer yer 2-4 çekirdekli plasma hücre inflitrasyonu izlendi. Kemik iliği biyopsisinde Kappa monotipli neoplastik plasma hücre inflitrasyonu raporlandı (Resim1). Görüntülemelerinde yaygın kemik lezyonları ve T8 vertabrada çökme kırığı mevcuttu. Boyun USG'de sağ lob süperiorda kistik açıklıkları izlenen 9x15x20mm boyutunda hipoekoik tip 3 kanlanma izlenen tiroid dışı lezyon izlendi. 20 Mci Teknesyum-99m MİBİ paratiroid şintigrafisinde sağ tiroid lob üst pol arka yerleşimli paratiroid adenomu ile uyumlu lezyon saptandı. Paratiroid wash-out ile lezyonun paratiroid adenomu olduğu doğrulandı. MM tedavisi için bortezomib-deksametazon başlandı ve zoledronik asid eklendi. Hiperkalsemi kontrol altına alındı. 3 kür bortezomib-dexametezon tedavisi sonrası Şubat 2022'de genel cerrahi tarafından troid sağ lob üst posterior yerleşimli 3-4 cmlik paratroid adenomu başarıyla çıkarıldı ve patoloji bölümü de paratroid adenomunu teyit etti(Resim1). Hastaya 6 kür bortezomib-dexametazon ile çok iyi kısmı yanıt alındı. Tedavisine idame lenalidomid -deksametzon ile devam edilmektedir. Laboratuvar sonuçları tablo1 'de özetlenmiştir.

Tartışma: MM'lu hastaların %80'ninde morbiditeye de yol açabilen ilerleyici kemik yıkımı gelişmektedir. Plazma hücreleri salgıladıkları çeşitli sitokin ve mediyatörler aracılığı ile hiperkalsemiye yol açmaktadır (reseptör aktivatör nuklear κB ligand [RANKL] sunumunun artması, makrofaj inflamatuvar protein [MIP1α], osteoprotogerin [OPG] sunumunun azaltılması,TNF-α IL-3,IL-6ve IL-11) (3,4,5). PHP olgularının %80'ninden sorumlu Paratroid adenomundan salgılanan parathormon ise osteoklast ve osteoblastlar üzerine etkileriyle kemik rezorbsiyonu arttırmasının yanı sıra intestinal ve renal kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırır. Bu durum MM ile birlikte paratroid adenomu varlığında hiperkalsemiyi daha da belirgin hale getirebilir. PHP ve MM birlikteliği oldukça nadir olup literatürde yaklaşık 30 vaka olarak bildirilmiştir (1,6).2002'de yapılan bir çalışmada hiperparatroidili hastalarda normal popülasyona göre monoklonal gamapati daha sık olduğu görülmüştür. Ancak MM ve hiperparatroidi ilişkisinin patogenezi açıklığa kavuşmamıştır (1,7). Bu olgu hiperkalsemi ile başvuran hastalarda primer hiperparatroidi ve MM birlikte de bulunabileceği hiperkalsemi etyoloji araştırılırken bu durumun da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, Paratroid adenomu, hiperkalsemi

Kaynaklar

1- Abdalla A, Bachuwa G. Al Hadidi S: A case of hypercalcemia with double pathology. journal of communıty hospıtal ınternal medıcıne perspectıves, 2017vol. 7, no. 3, 178–18.

2-. Walker M.D, Silverberg S. J.: Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2018 February ; 14(2): 115–125.

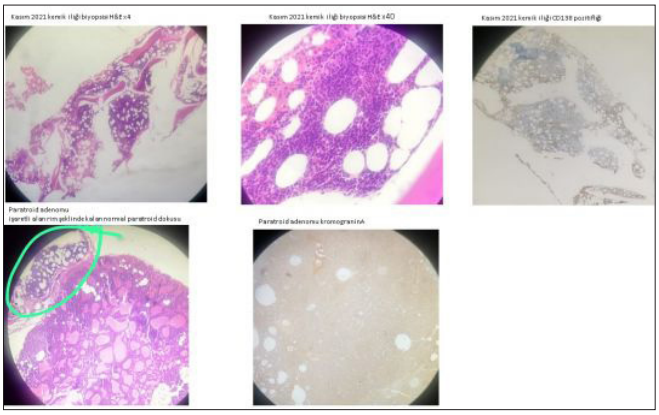
3- Rajkumar S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratificationand management. Am J Hematol. 2020;95:548–567.

4- Oyajobi B.O. Multiple myeloma/hypercalcemia. Arthritis Research & Therapy 2007, 9(Suppl 1):S4

5- Reddy Mukkamalla S.K. Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 6208.

6- Bilezikian JP, Bandeira L, KhanA, Cusano N.E. Hyperparathyroidism. Lancet 2018; 391: 168–78

7- Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, et al. Prevalence ofmonoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. Arch Intern Med. 2002;162(4):464–467.



Resim1. kemik iliği ve paratroid adenomu patoloji kesitleri

Tablo1. karşılaştırmalı laboratuvar sonuçları

Kasım 2021		Son sonuçlar Temmuz 2022
Kreatinin (mg/dl)	0,78	0,53
Tprotein (g/l)	78,3	72,5
Albumin (g/l)	22,9	41,6
Kalsiyum (mg/dl)	11,2	9,4
Parathormon (ng/l)	197,4	35
IgG ((g/l)	48	13
Kappa hafif zincir (mg/l)	15820	4440
Kappa serbest zincir	1160	81,7
Hgb (g/dl)	7,1	11,6

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-114 Referans Numarası: 397

NADİR BİR FUNGEMİ: AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI BİR HASTADA LOMENTOSPORA PROLİFİKANS İLİŞKİLİ MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU

Ezgi Bulut[1], Ufuk Demirci[2], Elif G. Ümit[2], Burak Günay[3], Serdar Solak[3], Ahmet Muzaffer Demir[2]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Lomentospora prolificans (L. Prolificans) bir tür fırsatçı fungal patojendir. Klinik prezentasyonu oldukça geniştir ve etkin tedavisi yoktur. Asemptomatik, lokalize veya yaygın bir enfeksiyon olarak ortaya çıkabilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, yaygın enfeksiyonun ciddi bir belirtisidir. Konsolidasyon kemoterapi alan akut miyeloid lösemili (AML) bir hastada *L. Prolificans* enfeksiyonunun merkezi sinir sistemi tutulumunu sunmak istedik.

Giriş: *L. prolificans* (eski adıyla *Scedosporium prolificans*) toprakta, kanalizasyonda ve kirli suda bulunan ipliksi mantarlardır (1). Asemptomatik kolonizasyon olarak ilerleyebilir. Lokalize enfeksiyon olarak sıklıkla deride ve yumuşak dokuda görülür ve tendonlar, kemikler veya bağlar yoluyla osteomiyelit veya fungal endoftalmi gibi klinik bulgulara neden olabilir. Kan kültüründe *L. prolificans* üremesi ile sistemik bir enfeksiyon tablosu ile görülebilir (2). Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda MSS enfeksiyonu, yaygın enfeksiyonların ciddi bir görünüm şeklidir.

Olgu: 60 yaşında erkek hastanın lökositozu nedeni ile bakılan periferik yayma incelemesinde miyeloblastlar izlenmesi üzerine kemik iliği biyopsisi yapıldı ve aspirasyonda %70 miyeloblast gözlendi. Hastanın akış sitometri ve yeni nesil gen dizileme incelemesi ile de AML tanısı desteklendi. AML tanısı ile hastaya posakanazol profilaksisi altında 7+3 remisyon indüksiyon tedavisi başlandı. Febril nötropeni nedeniyle tedavinin 10. gününde piperasilin-tazobaktam başlandı ve izleminde tekrarlayan ateş yüksekliği ile antibioterapisi meropenem olarak düzenlendi. Tedavinin 20. gününde nötropeni geriledi ancak bu sürede kan kültüründe mantar üremesi olduğu öğrenildi. Aspartat aminotransferez, alanin aminotransferaz ve bilirubin değerlerinde orta derecede artış olması nedeniyle batın MRG çekildi. Karaciğer segment 4 düzeyinde hafif kontrast yüzeyli çoklu nodüler lezyonlar izlendi. Mantar üremesinin alt tipi *L. prolificans* olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenede proksimal kas güçsüzlüğü ve kısıtlı mobilizasyon ile sağ gözde pitozis, konfüzyon ve konuşma bozuklukları gelişmesi üzerine santral sinir sistemine yönelik tomografi çekildi. Bilateral supratentoryal alanda ve sol serebellar hemisferde hipodens nodüler lezyonlar izlendi. (Şekil 1-2). Enfektif endokardit veya endoftalmi lehine bulgu izlenmedi. Atipik mantar enfeksiyonu kliniği olan olguda MSS bulguları mantar enfeksiyonu lehine değerlendirildi. Mikafungin ile lipozomal amfoterisin B (24 saatte bir 5 mg/kg) kombinasyonu başlandı. Aynı gün genel durumu bozularak yoğun bakım ünitesine kaldırılarak hayatını kaybetti.

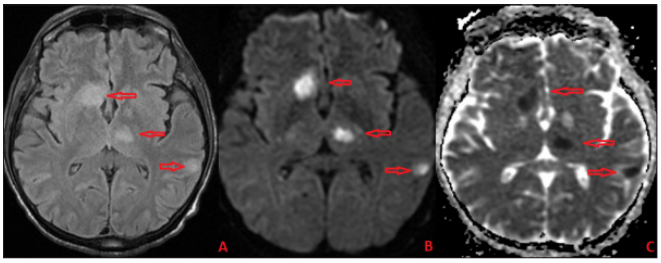
Tartışma: Düşük prevalansının yanı sıra, *L. prolificans* enfeksiyonları %87,5'e varan ölüm oranları ile olumsuz bir prognoza sahiptir (3). Hastalarda yüksek pozitif kan kültürü sonuçları izlenir. Çoğu olguda kan kültürü hastanın genel durumunda bozulma olduğunda geç sonuç vermektedir (4). Standart bir yaklaşım olmayıp, *L. prolificans* antifungal ajanlara karşı çoklu direnç gösterebilir. Bazı izolatlar, vorikonazol ve daha az ölçüde posakonazol için düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerine sahip olduğu görülmektedir (5). Etkili bir antifungal tedavi net olarak gösterilmemiş olup nötropenik hastalarda nötropeninin düzelmesi en önemli sağ kalım etkeni olarak gösterilmektedir. Literatürde Lipozomal amfoterisin B ve G-CSF kombinasyonunun etkili bir tedavi olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (6).

Sonuç: *L. prolificans* nadir görülmesine rağmen agresif seyirlidir. Nötropenik hastalarda akılda tutulmalı, radyolojik olarak desteklenip etken gösterildiği takdirde antifungal tedavinin hızlıca değerlendirilmesi gerekmektedir.

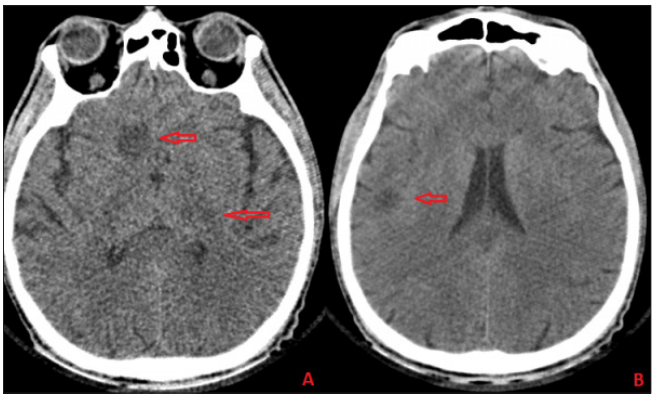
Anahtar kelimeler: Lomentospora prolificans Akut Lösemi Merkezi Sinir Sistemi enfeksiyonları

Kaynaklar

1. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, et al. Infections caused by Scedosporium spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(1):157-97.
2. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, et al. Deep infections caused by Scedosporium prolificans. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. Scedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine. 1997;76(4):256-65.
3. Buldain I, Pellon A, Zaldibar B, et al. Study of Humoral Responses against Lomentospora/Scedosporium spp. and Aspergillus fumigatus to Identify L. prolificans Antigens of Interest for Diagnosis and Treatment. Vaccines. 2019;7(4):212.
4. Rodriguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, et al. Epidemiology and outcome of Scedosporium prolificans infection, a review of 162 cases. Medical Mycology. 2009;47(4):359-70.
5. Bupha-Intr O, Butters C, Reynolds G, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than Aspergillus in the haematology/oncology setting, 2021. Internal Medicine Journal. 2021;51(S7):177-219.
6. Bouza E, Muñoz P, Vega L, et al. Clinical Resolution of Scedosporium prolificans Fungemia Associated with Reversal of Neutropenia Following Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor. Clinical Infectious Diseases. 1996;23(1):192-3.



Şekil 1. A) Kranial MRG'nin T2 Flair incelemesinde sağ kaudat çekirdek, sol talamik çekirdek ve arka sol temporal lobda dağınık hiperintens nodüler lezyonlar. B-C) Difüzyon ağırlıklı kraniyal MR serisinde sağ kaudat çekirdek, sol talamik çekirdek ve arka sol temporal lobda difüzyon kısıtlaması gösteren nodüler lezyonlar



Şekil 2. A) Kontrastsız kraniyal BT incelemesinde sağ kaudat çekirdek ve sol talamus düzeyinde gözlenen hipodens nodüler lezyonlar B) Kontrastsız kraniyal BT incelemesinde sağ serebral hemisferde temporal lobda subkortikal derin beyaz cevher yayılımlı hipodens nodüler lezyon

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-115 Referans Numarası: 8

MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEKLİ YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ SONRASI İKSAZOMİB İDAMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Multiple miyelomda (MM) otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKN) sonrası idamede lenalidomid, yüksek riskli MM'da bortezomib önerilmektedir.Tourmaline MM-3 çalışmasında İksazomib ile progresyonsuz sağ kalımda, yanıt derinliğinde ve minimal rezidüel hastalık negatifliğinde artış sağlamıştır.

Olgu 1: Güncel yaş 59 erkek Ig G kappa MM (R-ISS: II) ve prostat kanseri tanısı aldı. Radikal prostatektomi sonrası 4 CyBorD ile çok iyi kısmı yanıt (ÇİKY) halinde OHKN uygulandı. OHKHN 3.ayda ÇİKY halinde bortezomib idamesi 2 yıl uygulandı ve tam yanıtlıyken (TY) bortezomib kesildi. 6 ay sonra miyelom tanımlayıcı olayın eşlik etmediği Ig G kappa monoklonalitesi saptanınca İksazomib 3 mg/gün idamesi başlandı. İksazomib 5.hafta sol el parmaklarında eritemli şişlik gelişti. Cilt punch biopsisi Sweet

sendromuyla uyumluydu. İksazomib kesildi. Olgu 2: Güncel yaş 69 kadın Ig G kappa MM (R-ISS: II) tanısıyla 4 CyBorD sonrası OHKN uygulandı. OHKHN 3.ay ÇİKY halinde lenalidomide 10 mg (LEN 10) idame başlandı. L3-S1 vertebralara radyoterapi uygulandı. LEN10 6.ay grade 4 nötropeni ve grade 3 trombositopeni nedeniyle bortezomib idamesine geçildi. Bortezomib 6.ayda TY sağlandı ancak parenteral tedaviyle devam istenmediğinden iksazomib 3 mg/gün başlandı. İksazomib 10.ayda TY'lı ve sitopeni olmaksızın izlenirken çene altında ortaya çıkan hipopigmente lezyon ile vitiligo tanısı aldı. Topikal tacrolimus başlandı, iksazomib tedavisine devam edildi. Olgu 3: Güncel yaş 67 erkek Ig G kappa MM (R-ISS: III) tanısı aldı. 4 CyBorD ile TY sağlandı ancak böbrek fonksiyon testleri (BFT) normalleşmedi. OHKHN 8.ay idame tedavisiz izlenirken zayıf Ig G kappa monoklonal band saptandı. BFT bozukluğu sebat ettiğinden 1 yıl bortezomib idamesi başlandı. İdame kesildikten 1 yıl sonra klinik nüks gelişti. 4 VRD sonrası ÇİKY iken 2.OHKHN uygulandı. OHKHN 3.ay TY halde LEN10 başlandı. LEN10 3.ay grade 4 nötropeni ve grade 3 trombositopeni nedeniyle kesildi. Takipte iksazomib 3 mg/gün idame başlandı. İksazomib 23.ayda doz kısıtlayıcı sitopeni saptanmadı ve TY korunmaktadır. Olgu 4: Güncel yaş 57 erkek Ig G kappa MM (R-ISS: II) tanısı aldı. 2 CyBorD ve 5 VRD sonrası ÇİKY iken OHKHN uygulandı. OHKN 3.ay TY halinde LEN10 başlandı. Len10 4.ayda minör tetikleyici etkene bağlı sağ alt ekstremite proksimal ven trombozu gelişince LEN10 sonlandırıldı ve iksazomib 3 mg/gün başlandı. İksazomib 16.ay itibariyle TY korunmaktadır. Olgu 5: Güncel yaş 62 erkek Ig G kappa MM (R-ISS: II) tanısı aldı. 4 CyBorD ve 4 VRD sonrası kısmı yanıt elde edildi. OHKHN sonrası ÇİKY sağlandı ve LEN10 idamesi başlandı. LEN10 2.ayda sol retinal ven trombozu (RVT) gelişti. RVT için predispozan faktör saptanmadığından Len10 sonlandırıldı ve iksazomib 3 mg/gün başlandı. İksazomib 9.ay itibariyle ÇİKY korunmaktadır.

Tartışma: Olgularımızın klinik seyirleri literatürle paralel olarak yan etki profili sınırlı iksazomib'in MM'da OHKN sonrası idame için etkin bir alternatif olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: iksazomib, idame,multipl miyelom

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-116 Referans Numarası: 323

SAĞLIKLI DONÖRDE PLERİXAFOR KULLANIMI

Selda Kahraman[1], Deniz Berk Özdemir[1], Ezgi Burko[1], Ece Uzun[1], Evren Özdemir[1]

[1]*Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği*

Dünya çapında her yıl 30.000'den fazla allojenik hematopoietik hücre nakli gerçekleştirilmektedir. Sağlıklı akrabalardan yada akraba dışı donörden yapılan allojenik transplantasyon için kök hücreler çoğunlukla periferik kandan toplanmaktadır.

Sağlıklı allojenik donörlerin %2-5'inde granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) bazlı mobilizasyon rejimleri sonrası yeterli kök hücre toplanamamaktadır. Bu donörlere uygulanabilecek alternatif tedavi seçenekleri net değildir. Kemik iliğinden direkt hücrelerin alınması bir diğer kök hücre toplama seçeneğidir. Bu yaklaşım, donörler için genel anestezi uygulanması nedeniyle ek riskler sunar ve erişkin hastalar için yeterli kök hücre toplanamayabilir.

Plerixafor; CXCR4-antagonistidir. G-CSF ile kombinasyon halinde periferik hematopoietik kök hücrelerin (PBSC) mobilizasyonu için 2008 yılından beri lenfoma veya multipl miyelomlu hastalar da kullanılmaktadır. Son yıllarda sağlıklı akraba yada akraba dışı allogeneik kök hücre donörlerinde kulanımı ile ilgili çalışmalar yayınlanmaktadır.

Bizde burada standart GCSF kullanımı sonrası yeterli kök hücre toplanamayan, plerixafor kullanımı sonrası kök hücre toplanabilen sağlıklı bir donörü sunuyoruz.

Vaka: 35 yaşında erkek; Aplatik Anemi olan kızkardeşi ile %50 uyumlu, kardeşine başka akraba ve akraba dışı tam uyumlu donör bulunamaması üzerine bu donörden kardeşine haploidantik allogeneik kök hücre nakli yapılması planlandı.

Donör,ayakkabı imalatında çalışıyor, benzen maruziyeti var, bilinen bir hastalığı yok, düzenli kullandığı ilaç yok, sİgara, alkol kullanmıyor, ailede kızkardeşi dışında bilinen hastalık öyküsü yok.

Fizik bakısı: 85 kg, 183 cm, TA 110/70 mmhg, tüm sistem bakıları olağan.

Labotaratuvar: Lökosit. 7200/mm^3, nötrofil: 4000/mm^3, hb: 15 g/dl, htc: %44, trombosit: 210000/mm^3, glukoz: 105 mg/dl, kreatinin: 0,92 mg/dl, AST: 18 U/L, ALT: 28 U/L, LDH: 197 U/L, CRP: 0,8 mg/L, ferritin: 105 ng/ml, HBsAg, anti HBs, anti HCV, antiHIV, CMV-IgM, EBV-Ig M negatif, CMV-Ig G, EBV-Ig G pozitif saptandı. EKG-PA akc grafisi ve tüm batın ultrasonografisi normal saptandı. Hastaya fludarabin-siklofoafamid –ATG tedavisi başlandı ve donöre G-CSF 2X48 milyon ünite -4 gün verildi. Beşinci gün sabahı bakılan periferik kan CD34: 8/mikrolitre saptandı. Donörden 0.6.106/kg CD34 içeren PBSC toplandı. Donöre GCSF tedavisine ek olarak beşinci gece plerixafor 0.24 mg/kg sc tedavisi eklendi. Plerixafor kullanımı sonrası hastanın periferik kan CD34: 17/mikrolitre saptandı. Hastadan ikinci gün 1.36.106/kg PBSC toplanırken, üçüncü gün gün yine GCSF-Plerixafor sonrası periferik kan CD34: 14/mikrolitre iken 0.97.106/kg CD34 içeren PBSC toplandı. 3 günde toplam 2.92.10/kg CD34 içeren ürün ile hastaya allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Hastaya post tranplant 3-5. Gün siklofosfamid 50 mg/kg/gün tedavisi verildi. GVHD profilaksisi için hastaya siklosporin, mikofenolat mofetil tedavisi verildi. Hastada 17. gün nötrofil ve trombosit engraftmanı oldu. Hasta naklin 21. günü taburcu edildi. Naklin üçüncü ayında hasta GVHD gelişmeden ayaktan takip edilmektedir.

Sonuç olarak; GCSF standart tedavisi ile yeterli hematopoietik kök hücre toplanamayan sağlıklı donörlerde plerixafor kullanımı düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Periferik hematopoietik kök hücre, pleriksafor

Pediatrik Akut Lösemiler

P-117 Referans Numarası: 496

ÇOCUKLUK ÇAĞI B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE NADİR BİR GEN DEĞİŞİMİ; ATM (11Q22.3) DELESYONU: İKİ OLGU SUNUMU

Tuğba Belgemen Özer[1], Mustafa Güneş[2], Filiz Özen[2]

[1]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği*

[2]*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı*

Giriş: Ataksi Telenjiektazi Mutant (ATM) geni, DNA hasarına yanıt olarak aktifleşen, hücre döngüsünün kontrol noktası proteini olup, 11. kromozomun uzun kolunda 22.3-23.1 bölgesinde yer alır ve bir tümör baskılayıcı gen olarak fonksiyon gösterir. ATM geninin protein ürünü olan ATM kinaz DNA tamir sinyal yolağında önemli bir düzenleyici olup, bir tümör baskılayıcı gen olan p53 proteininin stabilizasyonu ve aktivasyonundan sorumludur. ATM geninin somatik inaktivasyonu pek çok lenfoid malignitenin patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Bir çok erişkin (T hücreli prolenfositik lösemi, B hücreli kronik lenfosittik lösemi, mantle hücreli lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma) ve çocukluk çağı (akut lenfoblastik lösemi (ALL), Hodgkin dışı lenfoma) lenfoproliferatif hastalıklarında tanımlanmıştır. Çocuklarda lenfoid maligniteler dışında rabdomiyosarkom (%41), erişkinlerde ise 11q delesyonu eşlik eden miyelodisplastik sendrom ve nadiren bazı miyeloid malignitelerde de (akut megakaryoblastik lösemi gibi) bildirilmiştir. Bu sunumda kliniğimizde B hücreli ALL tanısıyla izlediğimiz, ATM gen delesyonu ve benzer klinik ve laboratuvar bulgular gözlenen iki çocuk hasta çocukluk çağı ALL'lerinde nadir görülen bir genomik değişim olması nedeniyle sunulmaktadır.

Olgular: Her iki hastaya ait demografik, klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 1 ve 2'de yer almaktadır.

Sonuç: ATM (11q22.3) delesyonu erişkin B-KLL'li hastalarda sık gözlenir ve net olarak kötü prognoz (agresif seyir ve düşük sağkalım) ile ilişkilidir. İlginç olarak erişkin ALL hastalarında yapılan bir çalışmada iyi prognostik etki gösterdiği bildirilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi patogenezine katkıda bulunduğu net olarak bilinmesine karşın çocukluk çağı ALL ve B-ALL hastalarında sıklığı ve prognostik önemi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Az sayıdaki çocuk olgu sunumları ağırlıklı olarak T-ALL hastalarından oluşmaktadır. Fareler üzerinde denenen preklinik bir çalışmada pediatrik T-ALL'lerde agresif bir seyire neden olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde bu genetik değişimlerin saptanma sıklığı arttıkça bu değişimleri taşıyan hastaların klinik özellikleri, hastalıklarının seyri ve prognozu daha iyi anlaşılabilecek, hastalarda en doğru risk sınıflanmasının yapılması ve en uygun tedaviyi almaları sağlanacaktır.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, ATM delesyonu, çocuk, prognoz

Kaynaklar

1. Gumy-Pause F, et al. ATM gene alterations in childhood acute lymphoblastic leukemias. Hum Mutat 2003; 21: 554
2. Liberzon E, et al. Germ-line ATM gene alterations are associated with susceptibility to sporadic T-cell acute lymphoblastic leukemia in children. Genet Chromosomes Cancer 2004; 39: 161-6.
3. Lejman Monica, et al. Genetic biomarkers and their clinical implications in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. Int J Mol Sci 2022; 23: 2755.
4. Gumy-Pause F, et. al. Detection of ATM gene deletion/duplication by multiplex ligation-dependant probe amplification in childhood lymhoid malignancies: A report from the Children's Oncology Group. Leukemia Research 2008; 32: 1207-1213.
5. Roohi J, et al. New diagnosis of Ataxia-Telangiectasia in a 17-year-old boy with T-cell acute lymphoblastic leukemia and a novel ATM mutation. J Hum Genet 2017; 62(5): 581-584.
6. Haidar MA, et al. ATM gene deletion in patients with adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2000; 88(5): 1057-1062.
7. Ureshino H, et al. Acute megakaryoblastic leukemia with myelodysplasia-related changes associated with ATM gene deletion. Intern Med 2016; 55: 1625-1629.
8. Ehrlich LA et al. Somatic inactivation of ATM in hematopoietic cells predisposes mice to cyclin D3 dependent T cell acute lymphoblastic leukemia. Cell Cycle. 2015;14(3): 388-398.

Tablo 1. Hastalara ait demografik bulgular

Bulgular	*Olgu 1*	*Olgu 2*
Yaş	5 yaş 4 ay	7 yaş 5 ay
Cinsiyet	erkek	erkek
Yakınma	ateş, kusma	ateş, eklem ağrısı
Eşlik eden hastalık	sol ektopik böbrek (pelvis)	opere yarık damak, santral araknoid kist
Akrabalık	var (amca çocukları)	yok
Ailede malignite öyküsü	dedede akciğer ca	anneannede serviks ca, teyzede larenks ca, halada meme ca
Hepatosplenomegali (hsm)	kot altı 1 cm/2 cm	yok
Lenfadenopati	bilateral submandibüler 2 cm	bilateral submandibüler mikro

Tablo 2. Hastalara ait klinik ve laboratuvar bulgular

BULGULAR	*OLGU 1*	*OLGU 2*
Beyaz küre/ Total nötrofil sayısı/ Hemoglobin/Trombosit	30.600/ 870/6.9/55.000	3300/1188/9,7/134.000
Periferik yayma /Kemik iliği blast (%)	bakılamadı ---------%100	%4 ----------%93
Blast morfolojisi	tek tip, küçük, dar sitoplazma, gevşek kromatin	dar sitoplazma, gevşek kromatin, bazısında vakuol
Akım sitometri	CD10 (CALLA), CD19, CD22 CD34, CD38, cyCD79a, TdT, IgM pozitif	CD10, CD19, CD22, CD58, TdT, cylgM pozitif, CD34, CD38, cyCD79a soluk pozitif
Akım sitometri blast (%)	%80	%82
İmmünfenotip	pre B ALL	common B ALL
Sitogenetik	metafaz elde edilemedi	metafaz elde edilemedi
t (12,21)	pozitif	pozitif (%26)
t (1,19), t (8,14), t (9,22), t (4,11)	negatif	negatif
Diğer	11q MLL bölgesinde sinyal kaybı	11q MLL bölgesinde sinyal kaybı (%20), 21q RUNX1 bölgesinde sinyal artışı
ATM (11q22.3) delesyonu	%85 pozitif	%28 pozitif
Mediastinal tutulum	yok	yok
Santral tutulum	yok	yok
Testis tutulumu	yok	yok
Kemoterapi protokolü	ALL IC BFM 2009	ALL IC BFM 2009
Risk grubu	orta ----------> yüksek	orta ----------->yüksek
8. gün yanıtı	hsm yok, blast 612/mm^3	hsm yok, blast 144/mm3
15. gün yanıtı	hiposelüler, spikül ve megakaryosit var, %9 (flow %5) blast (M2 yanıt), MRD pozitif (%2.59)	çok hiposelüler, spikül ve megakaryosit yok, %4 (flow %1) blast (M1 yanıt), MRD negatif (%0)
15. gün genetik yanıt	46,XY (sayılan metafaz 7), t(12,21) pozitif	46, XY (sayılan metafaz 20), ATM delesyonu negatif
33. gün yanıt	normoselüler, spikül ve megakaryosit var, %1 (flow %1) blast (M1 yanıt), MRD negatif (%0)	hiposelüler, spikül ve megakaryosit yok, %2 (flow %1) blast (M1 yanıt), MRD negatif (%0)
	-	(tekrar) hiposelüler, spikül ve megakaryosit yok, %0 (flow %1) blast, MRD negatif (%0)
33. gün genetik yanıt	ATM delesyonu negatif, t (12,21) negatif	ATM delesyonu negatif
HR Blok I öncesi kemik iliği değerlendirme	hiposelüler, spikül ve megakaryosit var, flow %4 blast (çoğu hematogon), MRD negatif (%0)	normoselüler, %0 (flow %3) blast, MRD negatif (%0)
HR Blok II öncesi kemik iliği değerlendirme	dejenere hiposelüler, spikül ve megakaryosit yok, flow %2 blast (çoğu hematogon), MRD negatif (%0)	-
3 HR Blok sonrası kontrol Kİ	normoselüler, spikül ve megakaryosit var, %1 blast, MRD negatif (%0)	-
Kemoterapi allerjisi	asparaginaz (PEG+Erwinia crysanthemia)	yok
Verici	9/10 uyumlu akraba dışı	10/10 uyumlu akraba dışı
Tedavi planı	HKHN ? Kemoterapi ile devam ?	Kemoterapi ile devam ? HKHN ?

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-118 Referans Numarası: 497

ALK NEGATİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMADA UZUN SÜRE PRALATREKSAT DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ[1], Denis Bozer[1], Ajda Güneş[1], Nur Soyer[1], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Anaplastik lenfoma kinaz negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK- ABHL), periferik T hücreli lenfomaların (PTHL) yaklaşık %5-6'sını oluşturmakta olup antrasiklin bazlı tedavilere iyi yanıt vermektedir. Ancak hastaların büyük bir kısmında kısa sürede nüks izlenmektedir ve antrasiklin bazlı rejimlere etoposit eklenmesi ile hem hastalıksız sağ kalım hem de genel sağ kalım oranları artsa da 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %30-60 olarak bildirilmiştir. Relaps refrakter hastalarda brentuksimab vedotin (BV), pralatreksat, romidepsin ve belinostat kullanılabilecek diğer tedavi seçenekleridir. Pralatreksat tedavisine tam yanıt veren iki olgumuz ilacın uzun süre kullanımının etkililik ve güvenirlilik bakımından detaylı incelenerek sunulmuştur.

Olgu-1: Elli sekiz yaşında erkek hasta sağ servikal lenf nodu eksizyonel biyopsisi sonucunda ALK- ABHL tanısı almıştır. Kemik iliğinde ve karaciğerde lenfoma infiltrasyonu izlenen hastanın Ann-Arbor evresi 4A, IPI skoru 2 olarak saptandı. Hastaya etoposit-prednison-vinkristin-siklofofamid-doksorubisin (EPOCH) kemoterapisi başlandı ve 5. kür sonunda tedavi yanıtı yetersiz olduğu için Ağustos 2014 de karmustin-etoposid- Ara-C- melfalan (BEAM) hazırlık rejimi ile otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 10. ayda progresyon izlenen hastaya 4 kür etoposit- sisplatin-Ara-C-prednizon (ESHAP); yetersiz yanıt olduğu için 2 kür gemsitabin-oksaliplatin (GemOx) tedavisi verildi. Halen stabil hastalık olarak izlenmesi üzerine BV tedavisine geçildi; 6 kür sonunda tam yanıt alınsa da 12. kür sonrası servikal lenf nodlarında progresyon izlendi ve hastaya 1 kür ifosfamid-karboplatin-etoposid (ICE) tedavisi verilerek ardından pralatreksat temin edildi ve Mart 2017'de 7 haftada bir 6 hafta boyunca 30mg/m2/hafta dozunda başlandı. 4. kür sonununda çekilen PET/BT tam yanıtlı ve kemik iliği infiltrasyonu izlenmedi. İlk 2 kürde grade 3-4 mukozit dışında yan etki yaşanmadı. Beraberinde lökovörin, vitamin B12 ve folik asit replasmanı verildi. Hasta toplam 36 kür pralatreksat kullanmış olup 5,5 yıldır tam yanıtlı olarak halen izlenmektedir.

Olgu-2: Altmış yedi yaşında kadın hasta deri biyopsisi ile ALK- ABHL tanısı almış olan hastada sistemik tutulum izlenmedi. Yaygın deri tutulumu olan hastaya 6 kür siklofosfamid-doksorubisin-vinkristin-etoposid-prednol (CHOEP) tedavisi verildi ve cilt lezyonları tamamen geriledi, tam yanıt alındı. Tedavi sonrası 11. ayda yeni gelişen cilt lezyonlarında yine ALK-ABHL saptandı. Yapılan değerlendirmede yine sadece kutanöz tutulumu olan hastaya 2. sıra tedavi olarak pralatreksat başlandı. Aralık 2019'dan beri 7 haftada bir 6 hafta boyunca 30mg/m2/hafta dozunda pralatreksat kullanmaktadır. Profilaktik lökovorin, vitamin B12 ve folik asit replasmanı verildi. Yalnızca ilk kürde grade 1 mukozit yan etkisi görülen hasta 18 kür pralatreksat tedavisi almıştır. Yaklaşık 3 yıldır tam yanıtlı olarak izlenen hastada tedaviye halen devam edilmektedir.

Tartışma: BV tedavisinin siklofosfamid-doksorubisin-prednol (CHP) ile kombinasyonun ilk sırada kullanımının yaygınlaşması ile PTHL hastalarında beklenen yaşam süresinin uzaması öngörülmektedir. PTHL tedavisinde çok sıra tedavi almış nüks hastalarda pralatreksat ile genel yanıt oranları %30 dolayında bildirilmiş olsa da heterojen bir hasta grubu olan PTHL'den ziyade özellikle ALK-ABHL hastalarındaki etkinliğinin ayrıca değerlendirilmesi ve daha fazla sayıda hasta ile erken basamakta kullanımının yanıt oranlarına etkisi araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: ALK, Anaplastik lenfoma, pralatreksat, T hücre

Kaynaklar

1. Shustov A, Cabrera ME, Civallero M ve ark. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):640-648. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001581.
2. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L ve ark. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. J Clin Oncol. 2011 Mar 20;29(9):1182-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9024.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-119 Referans Numarası: 498

ÇOCUKLUK ÇAĞI B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE NADİR BİR GEN DEĞİŞİMİ; CDKN2A DELESYONU: OLGU SUNUMU

Tuğba Belgemen Özer[1], Mustafa Güneş[2], Filiz Özen[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Giriş: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A/B 'nin (CDKN2A/B) delesyonu bir çok hematolojik malignitede iyi bilinen bir gen değişimidir. Bu inhibitörler (p16INK4a (CDKN2A) ve p15INK4b (CDKN2B)) 9p21 bant bölgesinde bulunurlar. Homozigot ya da hemizigot delesyon, gen promoterinin hipermetilasyonu ve nadir olarak da intragenik mutasyon inaktivasyonlarına neden olur. Erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL)'lerinin %7-15'inde 9. kromozomun kısa kolunda delesyon veya yeniden düzenlenmeler gözlenir. p16INK4a genindeki değişimler sıklıkla T-ALL'de olur. T-ALL olgularının %90'dan fazlasında mRNA ya da protein düzeyinde p16INK4a ve p15INK4b inaktivasyonu vardır. Bununla birlikte B-ALL olgularının %20'sinde de p16INK4a geninin homozigot delesyonu gözlenebilir. Literatürde çocukluk çağı ALL hastalarında CDKN2 delesyonları ve prognostik önemi ile ilgili oldukça az veri bulunmaktadır. Bu sunumda kliniğimizde B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısıyla izlediğimiz CDKN2A delesyonu gözlenen adolesan kız hasta çocukluk çağı ALL'lerinde nadir görülen bir genomik değişim olması nedeniyle sunulmaktadır.

Olgu: Hastaya ait demografik, klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 1'de izlenmektedir.

Sonuç: İyi bilinen bir gen değişimi olmasına karşın CDKN2 gen delesyonunun klinik prognostik etkisini araştıran çok az sayıda rapor mevcuttur. Relaps hastalarda daha sık görülür, azalmış tüm sağkalım, düşük hastalıksız yaşam oranı ve artmış kümülatif relaps riski ile ilişkili bulunmuştur. IGH translokasyonları ile yüksek oranda birlikteliği gösterilmiştir, BCR-ABL füzyon geni veya MLL yeniden yapılanması olan hastalarda prognoza kötü yönde etkisi olduğu görülmüştür. Bu hastalar allojeneik hematopoietik kök hücre naklinden fayda görmektedirler. Uzun dönem sonuçlarda da löseminin ilerlemesi ve kötü prognostik belirteç olarak sıklıkla gözlenmektedir. Erişkin B-ALL hastalarında kötü prognoz ve yüksek relaps riski ile ilişkili bulunmakla beraber, bu gen değişiminin çocukluk çağı B-ALL hastalarında nasıl bir prognostik etkisi olduğuyla ilgili veri çok kısıtlıdır. Bir pediatrik çalışmada infant T ALL'lerinin %38'inde, bir başka pediatrik çalışmada T-ALL'lerin %51'inde (iyi tedavi ilk yanıtı, erkeklerde daha sık), T lenfoblastik lenfomaların %47'sinde (iyi olaysız sağkalım oranları) görülmüştür. Bir başka meta-analizde CDKN2A/2B delesyonu olan pediatrik ve erişkin ALL hastalarında kötü tüm sağkalım ve olaysız sağkalım oranları bildirilmiştir. Bizim hastamızda da benzer şekilde tedaviye ilk yanıt iyi olmuş ve halen kemoterapi ile remisyonda olarak izlenmekle birlikte yüksek relaps riski olasılığı nedeniyle hematopoietik kök hücre nakli açısından da değerlendirme sürecindedir.

Sonuç olarak, ülkemizde genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak bu gen değişikliklerin saptanabilirliğinin artması, konu ile ilgili bilgi birikiminin artmasına ve bu hastaların en doğru risk sınıflaması ile en uygun tedaviyi almasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: CDKN2A gen delesyonu, çocuk, akut lösemi, prognoz

Kaynaklar

1. Xu N, et al. CDKN2 gene deletion as poor prognosis predictor involved in the progression of adult B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients. J of Cancer 2015; 6(11): 1114-1120.
2. Mansur MB, et al. Distinctive genotypes in infants with T-cell acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2015;171(4):574-84.
3. Krieger D, et al. Frequency and clinical relevance of DNA microsatellite alterations of the CDKN2A/B, ATM and p53 gene loci: a comparison between pediatric precursor T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell lymphoblastic leukemia. Haematologica 2010;95(1):158-62.
4. Lejman Monica, et al. Genetic biomarkers and their clinical implications in B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. Int J Mol Sci 2022; 23: 2755.
5. Kuang ZW et al. Prognostic Significance of CDKN2A/B Deletions in Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Meta-Analysis. Ann Med. 2019; 51:28–40.

Tablo1. Hastaya ait demografik, klinik ve laboratuvar bulgular	
Yaş	12 yaş 7 ay
Cinsiyet	kız
Yakınma	ateş, baş ağrısı, baş dönmesi
Eşlik eden hastalık/bulgu	hipofizde rathke kesesi, tek böbrek
Akrabalık	yok
Ailede malignite öyküsü	annenin amcasında lösemi
Hepatosplenomegali (hsm)	karaciğer ve dalak kot altı 4-5 cm palpable
Lenfadenopati	submental 0.5 cm
Beyaz küre/total nötrofil sayısı / hemoglobin/ trombosit	37900 /4220/ 10.4 /69.000
Periferik yayma - Kemik iliği (Kİ) Blast (%)	%20 ----------%100
Blast morfolojisi	geniş sitoplazma, belirgin nukleolus, 1-2 nukleolus, gevşek kromatin, bazısında vakuol
Akım sitometri	CD10, CD19, CD38, CD58, TdT, cyIgM pozitif CD22, CD45, cyCD79a soluk pozitif
Akım sitometri blast oranı (%)	%84
İmmünfenotip	common B ALL
Sitogenetik	46,XX, sayılan metafaz 19, yapısal ve sayısal anomali yok
t(12,21), t(1,19), t(9,22), t(4,11)	negatif
9p21 CDKN2A (p16) delesyonu	%83 pozitif
Mediastinal tutulum	yok
Santral tutulum	yok
8. gün yanıtı	blast 456/mm^3 (<1000)
15. gün yanıtı	hepatosplenomegali yok, M2 yanıt, MRD negatif (%0), CDKN2A delesyonu negatif
33. gün yanıtı	M1 yanıt, MRD negatif (%0), CDKN2A delesyonu negatif
HR Blok I öncesi kemik iliği değerlendirme	M1 yanıt, MRD negatif (%0)
HR Blok II öncesi kemik iliği değerlendirme	M1 yanıt, MRD negatif (%0)
Kemoterapi protokolü	ALL IC BFM 2009
Risk grubu	orta ----------> yüksek
Verici	9/10 uyumlu akraba dışı
Tedavi planı	Kemoterapi ile devam? HKHN ?

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-120 Referans Numarası: 636

GLANZMAN TROMBASTENİLİ HASTADA BATIN İÇİ KANAMA VE CERRAHİ YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Amaç: Glanzmann trombasteni (GT), trombositleri yüzeyindeki αIIb ve β3 integrinlerindeki nicel veya nitel defektlerin neden olduğu, trombosit agregasyonunun otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Bu integrinler, ITGA2B ve ITGB3 genleri tarafından kodlanır ve fibrinojen için başlıca trombosit reseptörü olarak görev yapan trombosit glikoproteini (GP)IIb/IIIa'yı oluşturur. Klinik fenotipte değişkenlik olmasına rağmen, çoğu hasta erken yaşta şiddetli mukokutanöz kanama ile başvurur. Klasik bir anormal trombosit agregasyonu paterni, trombosit glikoprotein ekspresyonu ve moleküler çalışmalar tanıyı doğrular. Kanamanın yönetimi, trombosit transfüzyonudur; DDAVP etkisizdir.(1) Hastalar transfüzyonlara dirençli hale gelebilir ve bu gibi durumlarda aktive rekombinant faktör VIIa (rVIIa) gerekebilir. (2) Burada GT tanılı bir pediatrik hastanın batın içi hayatı tehdit eden ve cerrahi gerektiren kanamasında karşılaştığımız zorlukları ve hastayönetimini paylaşılmıştır.

Olgu Sunumu: Hasta bize 2,5 aylıkken uzamış burun kanaması şikâyeti ile başvurdu. Muayenesinde özellik yoktu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde anne-baba 2. Dereceden akraba idi, akrabalarında kanama bozukluğu tanısı almış kimse yoktu. Tetkiklerinde WBC: 12.400 Hgb: 7,5 Plt: 235.000 idi. INR: 1,0 (normal) APTT: 33,4 (normal) idi. Periferik yaymasında atipik hücre görülmedi. Trombositler bol ve dağınık halde görüldü.Flowsitometrik olarak çalışılan CD41- CD61 %0 (sıfır) olarak sonuçlandı. Hastanın kanaması traneksamik asit ile kontrol altına alındı. Aralıklı burun kanması şikayeti ile başvuran hastaya traneksamik asit ve zaman zaman trombosit süspansiyonu verildi. Menstüasyon kanamaları da traneksamik asit ve oral kontraseptifler ile kontrol edildi.

Hasta 14 yaşında iken karın ağrısı, solukluk, çarpıntı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Muayenesinde cilt ve mukozalar soluk, batında defans ve rebound vardı. Tetkiklerinde WBC: 20.600Hgb: 5,4Plt: 333.000 idi USG: Batın içinde yaygın, özellikle pelviste hemorajik komponentlerin olduğu düşünülen serbest sıvı izlendi. Uterusu fundustan saran sağ adneksiyelalanda yaklaşık 10 cm'lik heterojen alan izlenmektedir. Bu alanda ince kalibrasyonlu birkaç adet kanlanma sinyali alınmıştır. Sağ over ayrı olarak seçilememiştir. Öncelikle sağ overin içine kanayıp torsiyone olduğu düşünülmekle birlikte klinik değerlendirme önerilir, şeklindeydi. Batın BT'de yaygın serbest sıvı izlenmiştir, kanama olarak yorumlanmıştı Pelvik bölgede sağda yaklaşık 80 mm çapında tam olarak tanımlanamayan kitlesel lezyon görüldü, şeklindeydi. Hastaya ilk başvurusunda derin anemisi nedeniyeleritrosit süspansiyonu ve kanamayı kontrol altına almak için trombosit süspansiyonu verildi.Traneksamik asit intravenöz (IV) verildi.Kadın hastalıkları ve doğum tarafından acil operasyon planlandı. Operasyon öncesi TS'ye rağmen kanama kontrol altına alınamadığı için, refrakterlik düşünülerek, hastaya rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) başlandı 3 doz 2 saat arayla 90 mcg/kd/doz devam edildi daha sonra 4 saat arayla 8 doz, 6 saat arayla 4 doz daha verildi. Opereasyondabatıniçi hematom boşaltıldı, rüptüre over kisti tamir edildi, torsiyoneoverin kanlanması düzeldi, operasyon esnasında ilave bir kanama problemi yaşanmadı.Takiplerinde kanaması olamayan hasta yatışının 7. Günündetaburcu edildi.

Tartışma: GT'li hastaların tedavisi için rFVIIa Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve FDA tarafından onaylanmıştır. GT tedavisinde özellikle trombosit transfüzyonlarına refrakter hastalarda daha iyi hemostatik sonuçlara izin verdi. Trombosit refrakterliğini ispat etmek laboratuar olarak bir çok merkezde mümkün olamamaktadır. Ancak klinik olarak TS verilmesine rağmen istenen kanama kontrolü sağlanamıyorsa, refrakterlikten şüphe edilebilir. Dozlama ve doz aralığı merkeze ve klinik duruma göre değişir. Önerilendoz, hemostaz sağlanana kadar (en az 3 doz) her 2-6 saatte bir 90 mcg/kg intravenöz (IV). (3) Perioperatif doz, ameliyattan hemen önce ve işlem sırasında her iki saatte bir 90 mcg/kg'dır, ameliyat sonrası kanamayı önlemek için ameliyat sonrası 2-6 saatte bir dozlar devam ettirilir. Builacın akut kanama tedavisinde etkinliği erken başlandığında yüksektir.(4) Diğer hemostatik tedaviler ile birlikte kullanılır. Aynı zamanda perioperatif yönetim için de yararlıdır. GT hastalarında rFVIIa tedavisi sırasında tromboembolizm vakaları meydana gelmesine rağmen, düşük advers reaksiyon oranları ile bu popülasyonda güvenli bir ilaç olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Glanzmann

Kaynaklar

1- Botero JP, Lee K, Branchford BR, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinicalc orrelates. Haematologica. 2020;105(4):888-894. doi:10.3324/haematol. 2018.214239

2- Lanzkowsky 6. Edition

3- NN Inc Novo Seven RT [package insert]. Plainsboro, NJ; 2019.

4- Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. J Thromb Haemost. 2004;2(7):1096–1103.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-121 Referans Numarası: 9

İLK TANIDA YOK OLAN SAFRA KANALI SENDROMUYLA PREZENTE HODGKİN LENFOMADA LİPOZOMAL AMFOTERİSİN B İLE KOLESTATİK HEPATİT

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Lipozomal amfoterisin B (L-AmB) invasif fungal infeksiyon profilaksi ve tedavisinde kullanılan potent bir antifungal ajandır. L-Amb ilişkili nefrotoksisite en ciddi ve doz sınırşayıcı yan etkidir. L-Amb ilişkli hepatotoksisite olup nadir bildirilmiştir. L-Amb ilişkili ağır hiperbiliribinemi gelişen bir olgu sunulacaktır.

Olgu 1: 21 yaşında erkek evre IIb Hodgkin lenfoma (HL) tanısı aldı. İlk tanıda transaminaz yüksekliğinin eşlik etmediği aşikar direkt hakimiyetli hiperbiliribinemi (direkt bilirubin: 27 mg/dl) mevcuttu. Kronik karaciğer hastalık bulgusu yok, viral ve otoimmun hepatit belirteçleri negatif ve Wilson hastalığı saptanmadı. Karaciğer biyopsi belirgin intrakanalikuler kolestaz, safra tıkaçları, sinusoidlerde hafif dilatasyon, portal alanlarda lenfositik infiltrasyon, safra kanalı hasarı ve bazı alanlarda safra kanal kaybı olarak rapor edildi. HL zemininde gelişen yok olan safra kanalı sendromu (YSKS) olarak değerlendirildi. 4 ABVD ve tutulu alan radyoterapisi sonrası tam yanıt alındı ve bilirubin değerleri tamamen normalleşti. İlk tanıdan 3 yıl sonra evre IIIb HL nüks nedeniyle kurtarma kemoterapisi sonrası otolog kök hücre destekli tedavi (OHKHN) uygulandı. OHKHN sonrası brentuksimab idamesi altında tam yanıtlı izlenmekteyken invasif fungal pnömoni ön tanısıyla yatırılarak L-AmB 5 mg/kg/gün başlandı. L-AmB başlandığında kolestaz parametreleri ve transaminaz normaldi. L-AmB 15.günde ikter saptandı ve laboratuvar testlerinde AST: 286 ALT: 385 T.bilirubin: 5.85 D.bilirubin: 5.46 ALP:712 GGT: 770 saptandı. Radyolojik görüntülemede kolestaz bulgusu saptanmadı. PET BT hastalık tutulum lehine bulgu saptanmadı. Ursedeoksikolik asit başlandı. Karaciğer doku CMV PCR ve mantar kültürü negatif saptandı. Otoimmün ve viral hepatit belirteçleri negatif Karaciğer biopsisinde safra kanal kaybı gözlenmedi, interface hepatit ile uyumlu hafif safra kanal hasarı ve az sayıda eozinofillerin eşlik ettiği karışık tip iltihabı infiltrasyon olrak rapor edildi. 1 haftalık takipte direkt bilirubin 17 mg/dl saptandı. L-AMB dışında hepatoksisite potansiyeli olan ilaç kullanmyan hastada L-AMB kesildi ve kaspafungin ile invasif fungal pnömoni tedavisine devam edildi. L-AMB kesildikten 14 gün sonra bilirubin ve karaciğer enzimleri normale döndü.

Tartışma: Azol grubu antifungal ajanların aksine L-AMB ilişkili hepatotoksite nadir görülmektedir. Olgumuzda HL ilk tanısında YSKS ile prezentasyon öyküsü olması ve mevcut başvuruda invasif fungal pnömoniye eşlik edebilecek hepatosplenik kandiyazis olası tanıları nedeniyle gelişen hepatoksisitenin L-AMB ilişkilendirilmesi zaman almış ve L-AMB hemen kesilememiştir. L-AMB ilişkili hepatoksisite ön görülmesi mümkün olmadığından L-AMB başlandığında ve takipte karaciğer fonksiyontestleri ve bilirubin takibi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: lipozomal amfoterisin B, Hodgkin lenfoma, koletatik hepatit

Erişkin Akut Lösemiler

P-122 Referans Numarası: 197

ALL İZOLE SSS NÜKSÜ CERRAHİ SONRASI FARK EDİLEN İZOLE SSS NÜKSÜ

Haşim Atakan Erol[1], Hayrunisa Albayrak[1], Emel Merve Yenihayat[1], Merve Gökçen Polat[1], Ayfer Gedük[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Aygül Memmedova[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Kliniği
[2]Nahçivan Diagnostica Tedavi Merkezi

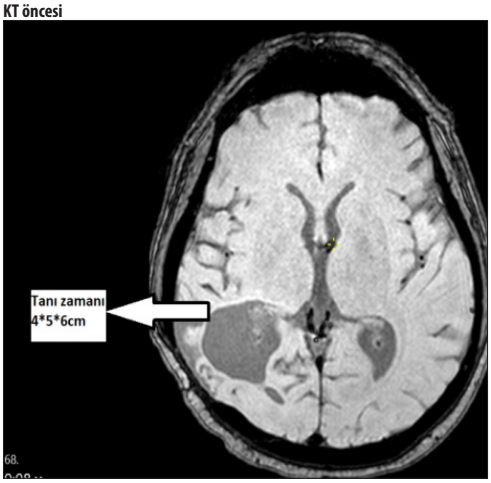
Giriş: İzole SSS nüksü,hastalığın tam yanıta ulaştıktan sonra BOS'ta blast infiltrasyonu veya fokal nörolojik defisit ya da hipotalamik sendromu içeren SSS lösemisine işaret eden klinik bulguların gelişmesi ve medüller nüks yokluğu ile karakterizedir.T hücresi immünofenotipi ve yüksek hastalık yükü gibi faktörler artmış nüks riski ile ilişkilidir. Yüksek riskli sitogenetik anormallikler arasında t(9;22), t(1;19), t(4;11) ve hipodiploidi sayılabilir. Nükseden hastaların çoğu, sistemik ve intratekal kemoterapi ve ardından nöroaksa ışınlama ile tedavi edildiğinde iyi sonuçlara sahiptir. Bununla birlikte, HCT'nin rolü, erken izole SSS nüksetmesi (<18 ay) olan veya tanı sırasında yüksek riskli hastalığı olan hastalar için belirsizliğini korumaktadır. Yine de risk faktörlerine rağmen, gözlemlenen bazı olumlu sonuçlar, HCT'nin kötü prognozlu izole SSS nüksetmesi olan hastalar için makul bir tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Olgu: Eylül 2004 yılında dış merkezde B-ALL tanısı konulan ve o dönemde HİPER-CVAD 1A ardından intratekal Mtx sonrası KİA'da %70 blast infiltrasyonu olup remisyona girmeyen hastaya HiPER-CVAD 1B protokolü uygulanmış. KİA %40 blast görülmesi üzerine refrakter B-ALL olarak değerlendirilip FLAG başlanmış.KİA sonucunda %50-60 blast görülünce High doz ARA-C+Etoposid verilmiş.KİA sonucu %3-4 blast olan hasta remisyonda kabul edilip konsolidasyon için tekrar High doz ARA-C+Etoposid verilmiş. Bu arada intratekal Mtx uygulanmış, BOS sıvı örneğinde blast görülmemiş.Hastanın yüksek riskli ve remisyona zor girmesi sebebi ile kardeşlerinden HLA doku uyumu örnekleri çalıştırılmış.Full match 2 donörü olan hastaya 27.04.2005'te AKİT yapılmış. AKİT sonrası lökopenisi sebepli KİA yapılmış ve remisyonda olarak değerlendirilmiş.Ara takiplerinde şikayeti olmayan hastanın ocak 2022 yılında diplopi şikayeti gelişince beyin cerrahisi tarafından Hipofiz MR istenmiş."Klivusu tutan destrükte eden,hipofize uzanımı görülen 43x58x60mm boyutlu kitle lezyon" saptanınca opere edilmiş ve kitle kısmen çıkarılabilmiş.Patoloji sonucu Nüks B-ALL olarak gelince servisimize yatırıldı.Hastanın hemogramında wbc=14390; hgb=16,4;plt=265000 görüldü. KİA yaymasında blast oranının %5 altında; flow sitometri sonucunda %1,73 olarak geldi. Biyopsi sonucu "yaşa göre normosellüler"olarak değerlendirildi. Ek tutulum açısından boyun,toraks,batın bt ve skrotal usg çekildi.Sonuçlarında ek patolojiye rastlanmadı. BOS flow sonucunda CD10,CD19,CD10+19,Anti-Tdt,CD79a pozitif,blast oranı %22,11 saptanan hastaya MATRİX(thiotepalı) protokolü başlandı. Yanıt değerlendirme amaçlı kranial MR'da kitle boyutunda belirgin farklılık görülmeyen hastaya 2.kür MATRİX(thiotepalı) tedavi protokolü uygulandı. 2. kür Matrix sonrası yeniden MR görüntülemede ise kitlede yaklaşık 1 cm. gerileme olduğu gözlendi.Yeniden yapılan KİA değerlendirmesinde de blast infiltrasyonu görülmeyen hastanın genetik tetkikleri de sonuçlandıktan sonra risk kategoresine göre RT veya AKİT açısından değerlendirilmesi planlanıyor.

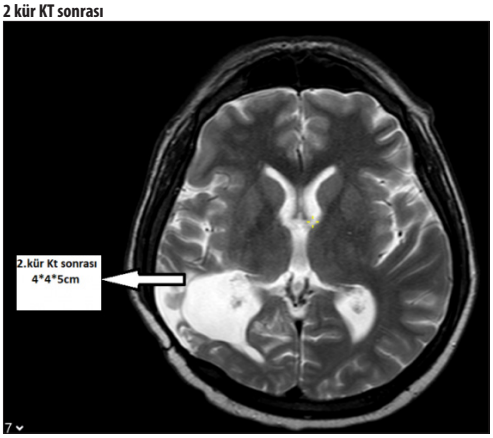
Sonuç: SSS nüksü, sistemik nüks ile birlikte veya sistemik nüksün ardından izole olarak ortaya çıkabilir. SSS nüksünün ALL vakalarında çok kötü prognozla sonuçlandığı bilinmektedir. Sistemik tedavide değişiklik olmadığı sürece, izole SSS nükseden olguların mortalitesi yüksek olmaya devam edecek gibi gözükmektedir veya bu hastaların yeniden nüks riski yüksektir. HCT bazı çalışmalarda fayda göstermiş olsa da yine de sonraki süreçte nüks ve ölümle sonuçlanan vakalar da bildirilmiştir. Bu yüzden lösemi hastalarında hem hematologlar olarak bizlerin SSS nüksü açısından şüpheci yaklaşımı yanında diğer klinisyenlerin de gerek eğitimler gerekse konsültasyonlarla dikkatinin çekilmesi vakaların tanı ve tedavi sürecinin gecikmesinin önüne geçecektir. Ayrıca bu hastaların survisini uzatmak ve nüksleri önlemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ALL, izole SSS nüksü, AKİT, RT

KT öncesi



2 kür KT sonrası



■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-123 Referans Numarası: 501

KEMİK İLİĞİ ASPİRASYONLARINDA MEMBRAN FİLTRASYON YÖNTEMİ KULLANILABİLİR Mİ?

Fatma Aksoy Khurami[1], İbrahim Ethem Pınar[2], Selver Kurt[2], Ayşe Çiğdem Sivrice[3]

[1]Isparta Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü
[2]Isparta Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü
[3]Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bölümü

Kemik iliği biyopsisi endikasyonu olan hastalarda, biyopsi ile aspirasyon yaymalarının birlikte değerlendirilmesi optimal sonuç için gereklidir. Hücre morfolojisinin tanıda esas olduğu durumlarda yaymanın verdiği bilgi biyopsi materyalinden, iliğin fibrotik olduğu ve uygun yayma elde edilemediği vb durumlarda ise biyopsinin verdiği bilgi aspirasyon materyalinden elde edilememektedir. Kemik iliği aspirasyon yaymaları genellikle konvansiyonel sitolojik yöntemlerle incelenmektedir. Ancak preparasyon kalitesini artırmak, harcanan süreyi kısaltırken daha doğru tanı vermek, hücre bloğu ya da tekrarlı yaymalar oluşturarak immunhistokimyasal boyama/moleküler çalışma yapabilmek için günümüzde pek çok sitolojik materyalin incelenmesinde sıvı bazlı yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı kemik iliği patolojilerinin değerlendirilmesinde de, daha hızlı, immunhistokimyasal çalışmanın yapılabileceği ve ekstra girişim gerektirmeyen sitolojik yöntemlerin kullanımını test etmektir. Konvansiyonel yaymalar hazırlandıktan sonra aspirasyon yayması için kullanılan enjektöre, alkol bazlı fiksatif çekilerek patoloji laboratuarına ulaştırılmıştır. Enjektördeki sıvıdan membran filtrasyon yönetimini esas alan bir sıvı bazlı sitoloji işlemcisi (CoreBioTech Max-Prep LBC prosessor) kullanılarak yeni yaymalar hazırlanmıştır. Bu yaymalar MGG ve gerekli durumlarda ek İHKsal boyamalar ile olgunun biyopsi materyali ve konvansiyonel yaymalarıyla eş zamanlı değerlendirilmiştir.

Membran filtrasyonu ile hazırlanmış yaymalarda, kemik iliğinin hemen tüm hücresel elemanları temsil edilmektedir ve sitomorfolojik bulgular konvansiyonel yaymadakine benzerdir. Pek çok vakada tanıyı konfirme eden (plazma hücreli infiltrasyonlar, lösemik infilrasyonlar, MDS, karsinom metastazı vb) sonuçlar alınmıştır. Birkaç olguda dokuda biyopsinin yetersizliği ve nekroz vb sebebiyle immunhistokimyasal boya çalıştırılamamışken, yaymalarda boyama yapılmış ve rutin prosedüre göre ekstra fayda elde edilmiştir. Bazı vakalarda hücrelerin sıvı içerisinde beklemesine ikincil şişme vb değerlendirmeyi güçleştirici durumlar mevcuttur. Yöntemin teknik olarak optimize edilmesinin ardından kliniğe ek bir yük getirmeksizin hastaya ve tanıya ek katkı sağlayabilecek bir teknik olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: membran filtrasyonu, kemik iliği biyopsisi

Kaynaklar

1-Comparative Utility Of Diagnostic Bone-Marrow Components: A 10-Year Study Carol L. Barekman, Kevaghn P. Fair, And James D. Cotelingam, American Journal Of Hematology 56:37–41

2-Microscopic Examination Of Bone Marrow Aspirate Inhealthy Adults – Comparison Of Two Techniques Of Slide Preparation

K. Lewandowski, M. M. Kowalik, R. Pawlaczyk, J. Rogowski, A. Hellmann, International Journal Of Laboratory Hematology, Doi:10.1111/J.1751-553x.2011.01387.X

3-Icsh Guidelines For The Standardization Of Bone Marrow Specimens And Reports S.-H. Lee, W. N. Erber, A. Porwit, M. Tomonaga, L. C. Peterson, International Journal Of Laboratory Hematology, doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01100.x

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-124 Referans Numarası: 325

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PROFİLAKSİSİNDE FOLİNİK ASİTİN, METOTREKSAT İLİŞKİLİ MUKOZİT SIKLIĞINA ETKİSİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bahar Sevgili[1], Ajda Güneş[1], Mehmet Dokumacı[2], Denis Sabriye Bozer[1], Tural Pashayev[1], Betül Kübra Tüzün[1], Nur Soyer[1], Güray Saydam[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Filiz Vural[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı.

Giriş-Amaç: Allogeneik kök hücre nakli (AHKN) yapılan olgularda graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisinde metotreksat (mtx) profilaksisi, sık tercih edilen bir ajandır. Mtx kullanımında mukozit, sık görülen ve morbidite ile mortaliteye olumsuz etkisi olan bir yan etkidir. Mukozit sıklığını azaltmak için çeşitli ajanlar kullanılmakta, etkinlik açısından literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Çalışmamızda, folinik asit (FA) profilaksisi alan olgularda AHKN sonrası ilk 30 günde mukozit sıklığının, folinik asit almayan olgulara kıyasla anlamlı farklı olup olmadığını retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kök Hücre Nakil Ünitesinde Ocak 2021- Mayıs 2022 AHKN yapılan ve GVHH profilaksisinde Seattle protokolüne uygun olarak mtx kullanılan 16 olgu retrospektif olarak tarandı. Olguların yaş, cinsiyet, hematopoietik kök hücre nakli- komorbidite indeksi (HKN-Kİ), tanı, hazırlama rejimi ve yoğunluğu, Mtx uygulamasından 24 saat sonra 4x5 mg/m2/gün FA profilaksi dozu olarak planlanmıştı. FA alan ve FA kullanılmayan 2 grup dosya taraması yapılarak karşılaştırıldı. Olguların AHKN sonrası ilk 30 günde mukozit öyküsü, mukozit gelişmesi halinde iyileşme süresi, opiat analjezik ihtiyacı, total parenteral nütrisyon gereksinimi kaydedildi. Tüm olgularda destek tedavi amaçlı glutamin, ağız bakım solüsyonları, yanıtsız olgularda ise oral kriyoterapi kullanıldı. Elde edilen veriler analiz edildi.

SONUÇLAR: Çalışmamıza 16 olgu dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, HKN-Kİ bilgileri, hazırlama rejimi ve yoğunluğu tablo 1'de verildi. 6 olguda profilaktik FA kullanıldı, 9 olguda ise FA kullanılmadı. Tablo 2'de ise mukozit gelişen olguların mukozit derecesi, mukozit gelişme günü, iyileşme süresi opiat veya TPN ihtiyacı not edildi. Olguların HKN-Kİ median 1 olarak hesaplandı. Mukozit sıklığı folinik asit alan grupta %33 (2 olgu) olup bir olguda derece III, 1 olguda ise derece IV olarak izlendi. Her 2 olguda da mukozit iyileşme süresi 5 gün olarak görüldü. FA almayan olgularda ise mukozit sıklığı %77 (7/9), grade 3-4 mukozit sıklığı (2/9) olarak görüldü. Mukozit iyileşme süresi ortanca 11 gün (2-43) saptandı. Her iki grupta da TPN gereksinimi olan 1 hasta tespit edildi. Opiat ihtiyacı, FA kolunda hiçbir hastada olmamışken FA almayan kolda 4/9 hastada opiat gereksinimi oldu.

TARTIŞMA: FA uygulamasının, mukozit sıklığında, morbidite ve mortaliteye olan katkısına yönelik çalışmalarda; literatürde faklı merkezlerde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu çalışmada özellikle mukozit gelişme sıklığının FA grubunda az olduğunu ve mukozit iyileşme süresinin daha kısa olduğu saptandı. Daha geniş hasta grubuyla daha kapsamlı, prosptektif çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: FOLİNİK ASİT, METHOTREKSAT, MUKOZİT

Kaynaklar

Moshe Yeshurun, Uri Rozovski, Oren Pasvolsky, Ofir Wolach, Ron Ram, Odelia Amit, Tsila Zuckerman, Anat Pek, Maly Rubinstein, Michal Sela-Navon, Pia Raanani, Liat Shargian-Alon; Efficacy of folinic acid rescue following MTX GVHD prophylaxis: results of a double-blind, randomized, controlled study. Blood Adv 2020; 4 (16): 3822–3828. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002039

Tablo 1.

Parametre	*FA+ (N=6)*	*FA -(N=9)*
Yaş (ortalama)	26 (19-42)	38 (20-59)
Cinsiyet (k/e)	1/5	6/3
Hkn-ki (ortanca)	0 (0-2)	0 (0-2)
Hazırlama rejimi	Flu/Cy/ATG:3, Cy/Bu: 2, TBI+Cy+ATG: 1	Flu/Cy/ATG:2, Cy/Bu: 4, Flu/Bu/ATG: 1, Flu+Bu: 1, Flu+Bu+TBI: 1
Hazırlama rejimi yoğunluğu (MAC/RIC)	2/4	4/5
Gvhd profilaksisi	mtx+CsA: 6	mtx+CsA: 8, Mtx+CsA+ PostCy: 1

Tablo 2.		
Parametre	*FA+ (N=6)*	*FA- (n=9)*
Mukozit	2/6	7/9
Grade 3-4 mukozit	2/6	2/9
Mukozit iyileşme süresi (median)	5	16 (2-43)
Mukozit gelişme günü (akit D...)	11 (11-12)	7(1-11)
Total parenteral nutrisyon	0	1
Opiat analjezik ihtiyacı	0	4

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-125 Referans Numarası: 200

HEDEFE YÖNELİK AJANLAR İLE TEDAVİ EDİLEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN SURVİYE ETKİSİ

Nurhan Seda Jeral[1], Ahmet Akmercan[2], Derya Demirtaş[3], Ahmet Mert Yanık[3], Tayfur Toptaş[3], Işık Atagündüz[3], Tülin Fıratlı Tuğlular[3], Asu Fergün Yılmaz[3]

[1]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Polikliniği'nde kronik lenfositik lösemi tanısı ile takip edilip hedefe yönelik tedavi alan hastaların demografik özelliklerini, laboratuvar parametrelerini, aldıkları tedavileri ve tedavilere verilen yanıt oranlarını, sağ kalım analizlerini ve sağ kalım üzerine etki eden faktörleri retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 2004- 2019 tarihleri arasında kronik lenfositik lösemi tanısı alan ve en az 3 ay süreyle takip edilen, hedefe yönelik obinituzumab, ibrutinib veya venetoklaks tedavilerinden en az birini alan 47 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, performans durumları, hedefe yönelik tedavi öncesi laboratuvar bulguları, genetik analizleri, komorbiditeleri, fizik muayene bulguları, daha önce aldıkları tedaviler gibi prognoz ve survi üzerinde etkisi olabilecek özellikler Hematoloji Polikliniği Arşivi'nden retrospektif olarak tarandı. Hastalar Rai ve Binet evreleme sistemleri kullanılarak evrelendirildi. Performans durumunun belirlenmesinde ECOG skoru, komorbidite ilişkili risk değerlendirilmesinde CIRS skoru ve Charlson Komorbidite İndeksi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 28 (%59,5)'i erkek, 19 (%40,5)'u kadın 47 hastaya toplamda 58 hedefe yönelik tedavi uygulandığı görüldü. 20 (%34,5) hastaya obinutuzumab, 27 (%46,5) hastaya ibrutinib ve 11 (%19) hastaya venetoklaks verildi. Obinituzumab, ibrutinib ve venetoklaks başlama tarihindeki medyan yaşların sırasıyla 74, 61, 60 olduğu görüldü. Obinituzumabın kliniğimizdeki hastalarda daha ileri yaşta tercih edildiği saptandı (p=0,001). Tedaviye verilen yanıtlar değerlendirildiğinde obinituzumab, ibrutinib, venetoklaksın genel yanıt oranları (ORR) sırasıyla %92,8, %54,5 ve %55,5 olup anlamlı bir şekilde obinituzumab tedavisine yanıtın daha fazla olduğu görüldü (p=0,043). Yan etki profillerine bakıldığında obinituzumab alanlarda ilaç ilişkili reaksiyon, ibrutinib alanlarda ise anlamlı olarak kanama riskinin arttığı tespit edildi. Obinuzutumab, ibrutinib ve venetoklaks tedavisi verilen hasta gruplarında medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 30, 36 ve 22 ay; 12 aylık OS sırasıyla %89,4, %88,4 ve %90,6 olduğu görüldü. Hedefe yönelik farklı tedevilerin medyan OS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı görüldü.

Tartışma: KLL tedavisinde hedefe yönelik tedaviler ile hastalığın seyri değişmekte ve hastaların sağkalım süreleri uzamaktadır. Tedaviler ile hem relaps refrakter hem de yeni tanı hastalarda %50'nin üzerinde yanıt elde edildiği ve bu yanıt oranlarının obinutuzumab tedavisinde %92,8'e ulaştığı görüldü. Obinutuzumab ile elde edilen daha iyi yanıt oranlarının obinutuzumab tedavisinin yeni tanı hastalarda daha sık kullanılmasına bağlandı. Elde edilen yanıt oranları ile hastaların elde ettikleri yanıtları koruduğu gözlendi ve 12 aylık OS oranları %90'lara kadar ulaştı. Hiçbir hastada takip süresinde nüks olmaması ön planda takip süremizin ve hasta sayımızın kısıtlığı ile açıklanabileceği düşünüldü.

Sonuç: Hastaların tanı anındaki demografik ve klinik özelliklerinin, tedavi öncesi laboratuvar parametrelerinin, sitogenetik ve akım sitometrik incelemelerinin dikkatli bir şekilde kullanılması ve yan etki profili gözönünde bulundurularak uygun hedefe yönelik ajan seçilmesi KLL hastalarında sağkalımın artmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: kronik lenfositik lösemi, hedefe yönelik tedaviler, yeni ajanlar, obinutuzumab, ibrutinib, venetoklaks

Kaynaklar

1. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;352(8):804-15.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
3. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia—Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seercancergov/statfacts/html/clylhtml. 2021.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48(1):198-206.
7. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014;124(1):49-62.
9. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021;96(12):1679-705.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-126 Referans Numarası: 201

POLİSİTEMİA VERA HASTALARININ DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN SURVİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Çağla Eyüpler Akmercan[1], Ahmet Akmercan[2], Tayfur Toptaş[3], Işık Atagündüz[3], Tarık Ercan[4], Özen Dedeoğlu[5], Ayşe Tülin Tuğlular[3], Asu Fergün Yılmaz[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2.abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi,iç Hastalıkları
[2]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,genel Cerrahi Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Bilim Dalı
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[5]Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Çalışmamızda polisitemi vera tanısı ile takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri ile tedavi tiplerinin prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Yöntem: 1990-2021 yılları arasında kliniğimize polisitemi nedeni ile başvuran 514 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. 2016 Dünya Sağlık Sağlık Örgütü polisitemia vera tanı kriterlerini[1] karşılayan 195 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, tanı ve takip anındaki laboratuvar parametreleri, splenomegali varlığı ve boyutu, JAK2 mutasyon durumu, tedavi yöntemleri, komplikasyonları ve sağ kalım verileri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 124 (%63,6) 'ü erkek, 71 (%36,4) 'i kadın, tanıdaki ortalama yaş 56,6±12,8 bulundu. JAK2V617F pozitiflik oranı %93,8 idi. Tanı anında trombozu olan hasta oranı %10,7 olarak saptandı. Takipte tromboz gelişme oranı %14,8'di. Yapılan multivaryant analizlerde koroner arter hastalığı öyküsü (HR:3,3 %95 CI 1,4-7,7 p=0,005) ve serebrovasküler olay (HR:3,6 %95 CI 1,3-10,1 p=0,01) geçirmiş olmanın tromboz riskini artırdığı saptandı. Takiplerde hemoraji gelişme oranı %10,2 olarak hesaplandı ve erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazla görüldü. Post-polisitemi vera myelofibroz gelişme oranı %15,3 iken, hiçbir hastada lösemi gelişmemişti. Takip esnasında hidroksiüre direnci gelişmesi myelofibroz progresyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (HR:5 %95 CI 1,9-13 p=0,001). Hastaların ortalama takip süresi 112±63 ay olarak hesaplandı ve takiplerde 32 (%16,4) hasta ex oldu. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %97,1±1,3 olarak hesaplandı. Tanı anında yüksek riskli[2] olarak belirlenen hastalarda tahmin edilen sağ kalım süresinin anlamlı olarak daha düşük hesaplandı (191,5±12,4 aya karşın 293,5±18,8 ay, p=0.001).

Sonuç: Polisitemia vera hastalarında genel popülasyondan daha az sağ kalım beklense de hastaların genel olarak sağ kalımı uzundur ve komplikasyon gelişimi prognoz açısından önem arzetmektedir[3,4]. Bu yüzden hastalarda komplikasyonların ve kardiyovasküler hastalıkların yönetimi, ilaç yan etkilerinin takibi dikkatle yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Polisitemi, tromboz, myelofibroz, prognoz, sağkalım

Kaynaklar

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J [Internet]. 2018;8(2):15. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y
2. Tefferi A. CME Information: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Available from: www.wileyhealthlearning.com
3. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. Leukemia. 2013;27(9):1874–81.
4. Spivak JL. Polycythemia Vera. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(2).

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-127 Referans Numarası: 82

TALASEMİM VAR. FAKAT KANIM YÜKSEK!

Memiş Hilmi Atay[1]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hematoloji

Polisitemia vera ve beta talasemi eritrosit senteziyle ilgili genetik hastalıklardır. Polisitemia vera'da eritrosit üretiminde aşırı artışa bağlı olarak hemoglobin yüksektir. Beta talasemi'de ise Beta globülin sentezinde defekte olarak bağlı hemohlobin düşüktür.

51 yaşında erkek hasta iki aydır devam eden baş ağrısı nedeniyle dahiliye bölümüne başvurmuş. Hemogramda Hb:18,9 gr/dl, Htc:58,9 %, MCV:68,00 (fl), beyaz küre:10.160, nötrofil:8000, plt:321.000 bin/ul olarak bulundu. Biyokimya testleri normal idi. Polisitemia vera ön tanısı istenen JAK-2 pozitifti ve eritropoetin:1,12 Mu/ml (refarans aralık:4,.3-29) olarak geldi. Abdomen USG'de dalak 143 mm vertikal uzunluktaydı. Hastaya polisitemia vera tanısı konuldu. MCV düşüklüğü ve annesinde Beta talasemi tanısı olaması nedeniyle hastadan hemoglobin elektroforez tetkiki istendi. HbA2 %3,75 (referans aralık 1,4-3,3) olarak tespit edildi. Ayrıca hastanın Beta talasemisi olduğu tespit edildi. P. Vera nedeniyle aspirin 1x100 mg başlandı. Takiplerinde beyaz küre yüksekliği ve flebotomiye rağmen hemoglobinleri yüksek olması nedeniyle hidroküre 2x1 tab/gün başlandı.

P.vera ve Beta Talasemi tanısı birlikteliği literatürde nadir olarak bildirilmektedir. Talasemi, P.Vera hastalığının tanısının konulmasını geçiktirebilir. P.Vera tanı konulması gecikirse tromboz gibi ciddi komplikasyon gelişebilir. Bu nedenle hematoloji hekimleri bu tip hastaların tanısının değerlendirmesinde dikkatli olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Polisitemia vera,talasemi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-128 Referans Numarası: 202

TESADÜFEN TANI ALAN PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI HEMOLİTİK ANEMİ

Gözde Demir [1], Dilek Keskin[2]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hemoliz, eritrositlerin 120 günlük yaşam süresinden önce intravasküler veya ekstravasküler parçalanmasıdır. Akut veya kronik seyredebilmektedir. Edinsel veya kalıtsal birçok nedene bağlı hemoliz görülebilmektedir. Kronik hemolizler asemptomatik seyredebilir. Semptom verdiğinde ise anemi, sarılık, retikülositoz ve safra taşı görülebilmektedir. Tanı retikülositoz, unkonjuge bilirubin ile laktat dehidrogenaz artışı, haptoglobin azalması ve periferik yayma bulguları ile konur. Piruvat kinaz eksikliği, en sık görülen kalıtsal sferositik olmayan hemolitik anemiye neden olan enzim eksikliğidir. Eritrosit metabolizması glikolize bağlıdır. Piruvat kinaz (PK) enzimi bu sürecin anahtarıdır. Piruvat kinaz, fosfoenolpiruvatı piruvata dönüştürür. Bu adım, eritrosite ATP'nin %50'sini verir. Piruvat kinaz methemoglobin indirgemesi için NADH üretimini modüle eder. Bu metabolitler, eritrositleri membran hasarını önleyerek hemolizden korur. Pirüvat kinaz eksikliğinde hücresel enerji verimliliği ve uzun ömür azalır. Genç eritrositler en çok PK eksikliğinden etkilenir. Tahmini PK eksikliği prevelansı batı nüfusunda 1:20.000 olarak bildirilmiştir.

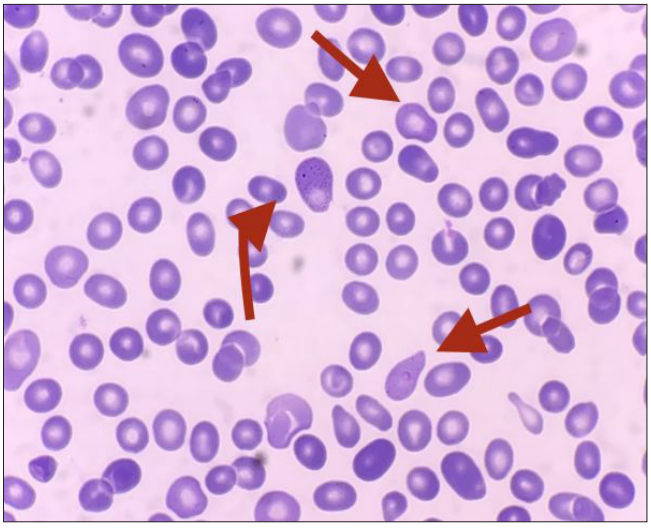
Olgu: Bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 39 yaşında erkek hasta, karın ağrısı şikayeti ile gittiği dış merkezde yapılan karın ultrasonunda (US) 2 cm umblikal herni saptanarak Genel Cerrahi polikliniğine başvurmuş. Operasyon kararı alınan hasta, hafif anemi ve indirekt hiperbilurubinemi olması üzerine operasyon öncesi Hematoloji'ye danışıldı. Fizik muayenesinde vitalleri stabildi, subikteri mevcuttu. Umblikus hizasında herni ile uyumlu olabilecek yaklaşık 2 cm şişlik mevcuttu, defans ve rebound yoktu. Hastanın laboratuvarında; Lökosit:6550/ mm^3, hemoglobin: 12.9 g/dL, Hct:%38.1, MCV:93.4 fl, trombosit: 250.000/ mm^3, total bilirubin:2.94 mg/dl, indirekt bilirubin: 2.33 mg/dl, B12 vitamini: 306 ng/dl, folik asit: 7.6 ng/ml, ferritin: 189 ng/dl (hafif armış), haptoglobin: 0.43 ng/dl (alt sınırda), LDH:179 U/L, Direkt ve İndirekt Coombs negatif, hemoglobin elektroferezi doğal, soğuk agglütininler negatif, osmotik frajilite (EMA yöntemi ile) normal, Pirüvat kinaz aktivitesi:39 mU/10^9, düşük* (111-406), Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz aktivitesi:14 IU/g Hb (7-21). 5' Nükleotidaz aktivitesi:3.35 IU/L(0-10). Periferik yaymasında bazofilik noktalanma, tek tük göz yaşı hücreleri görüldü (Resim 1). Eski tetkiklerine bakılınca olgunu ara ara anemisinin derinleştiği farkedildi. Bu esnada hiperbilirubinemisi de mevcuttu. Hastaya PK eksikliğine bağlı kronik hemolitlk anemi olduğu düşünüldü. Hematoloji polikliniği tarafından takip/tedavisine başlandı. Karın US da herhangi bir safra kesesi sorunu yoktu. Splenomegali görülmedi. Hasta Genel Cerrahi tarafından umblikal herni ön tanısı ile hemolitik atak olmadan opere edildi.

Sonuç: Non sferositik kronik non-immun hemolitik anemilerde akla gelmesi gereken nadir kalıtsal hemolitik anemi nedeni olan PK eksikliği, olgumuzda kendini sınırlayabilen bir durumda idi. Vaka rastlantısal olarak tanı almıştı. PK eksikliğinde hemolizi tetikleyebilecek nedenlere dikkat etmek bazen bizim olgumuzda olduğu gibi yeterli olacaktır. Ancak literatürde ağır hemoliz, demir yükü, kemik ve endokrin komplikasyonları olan olgular bildirilmiştir. Sekonder PK eksikliğine herediter sferositoz, akut myeloid lösemi ya da myelodisplastik sendromun yolaçabileceği bildirilmiştir, ancak olgumuzda bu ihimaller saptanmamıştır. Periferik yaymada tahmin ettiren bulgu olarak görülen bazofilik noktalanma diğer nedenlerden farklı olarak oldukça siliktir. Dikkatli bakılmadığında gözden kaçabilir. Olguda hafif demir birikimi başladığı görülmüştür. Aralıklı folik asit desteği, stresten uzak durması tavsiye edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Anemia, Hemolytic, Pyruvate Kinase

Kaynaklar

1. Dhaliwai, G., P.A. Cornett, and L.M. Tierney, Hemolytic anemia. American family physician, 2018. 69: p. 2599-2608
2. Yamada M, Sakai H. Hidden Antioxidative Functions of Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Coexisting with Hemoglobin. ACS Chem Biol. 2017 Jul 21;12(7):1820-1829.
3. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, Glader B. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):825-30.
4. Chartier ME, Hart L, Paganelli M, Ahmed N, Bilodeau M, Alvarez F. Successful Liver Transplants for Liver Failure Associated With Pyruvate Kinase Deficiency. Pediatrics. 2018 Apr;141(Suppl 5):S385-S389.
5. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. Br J Haematol. 2019 Mar;184(5):721-734.



Resim 1. Bazofilik noktalanma oklar ile gösterilmiştir.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-129 Referans Numarası: 326

YENİ TANI KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TEDAVİ YANIT DURUMU: MCV YENİ BİR BİYOBELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler[1], İrfan Yavaşoğlu[2], Atakan Turgutkaya[2], Ali Zahit Bolaman[2]

[1]Aydın Devlet Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

Giriş-Amaç: Kronik Miyeloid Lösemi(KML), erişkin lösemilerinin %15'ini oluşturmakta olup görülme sıklığı 1-2/100.000'dir (1). 2001 yılında imatinibin kullanıma girmesiyle birlikte tirozin kinaz inhibitörleri(TKİ) KML'de tedavi sonuçlarını önemli ölçüde değiştirmiştir. Çalışmamızda yeni tanı hastalarda TKİ tedavi yanıtlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyel-metod: 2013 ile 2022 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi ve Aydın Devlet Hastanesi erişkin hematoloji kliniğine başvuran kronik faz KML tanılı 107 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Moleküler değerlendirme, "Real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR)" ile "International Standardization(IS)" işlemi >3 log ile yapıldı(ELN,2020). Sitogenetik yanıt değerlendirmesi metafaz sorunları nedeniyle yapılamadı. Hemogram ve IS tetkikleri; tanı anında, tedavinin 3., 6. ve 12. aylarında değerlendirildi. İstatiksel analiz için IBM SPSS Statistics 21.0 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) ve pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 107 hastanın 64'ü kadın, 43'ü erkek olup yaş ortalaması 53 (19-85) idi. Veri kaybı sebebiyle 69 hastada risk skoru hesaplanabildi (Tablo-1). Tüm hastalar tanı anından itibaren imatinib 400mg/gün tedavisi almaktaydı. 107 hastanın 30'unda 2. Kuşak TKİ tedavisine geçildi. Bu 30 hastanın 14'ünde dasatinib ve nilotinib tedavisine geçilirken, 2 hastada bosutinib tedavisi verilmişti. Tanıdan itibaren 2. Kuşak TKİ tedavisine geçiş süresi ortalama 12.5 aydı(2-47). Tüm hastalarda risk skorlaması yapılamadığından risk grubuna göre tedavi değişikliği değerlendirilemedi. Tedavinin 3. Ayında IS %10 üstünde olanlar tüm hastaların %18.7'si, tedavinin 6. Ayında IS %1 üstünde olanlar hastaların %22.4'ü ve 12. Ayda IS %0.1 üstünde olanlar ise %26.2'siydi. Hemoglobin ve MCV değerleri 3. aydan itibaren artış göstermekteydi (Tablo-2). Tanı anında, tedavinin 3., 6. ve 12. ayında bakılan IS değerleri ile tedavinin 3., 6. ve 12. ayında görülen MCV değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak tanı anında görülen MCV değeri ile 12. ayda bakılan IS sonucu arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı(p=0,012).

Tartışma: Literatürde yapılan çalışmalarda TKİ tedavileri moleküler veya sitogenetik yanıtlara göre değerlendirilmektedir. Bu tetkiklere ulaşılamayan koşullarda yanıt değerlendirmesinde kullanılabilecek basit tetkiklere ihtiyaç vardır. KML'de imatinib kullanımında C-kit inhibisyonuna bağlı olarak makrositer anemi görülebilmektedir (2). Çalışmamızda, tanı anında görülen MCV değeri ile 12. ayda bakılan IS sonucu arasında istatiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Kolaylıkla elde edilebilen bir parametre olarak MCV, imatinible tedavi edilen hastaların tedavi yanıtını tahmin etmek için yeni bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: KML, imatinib, MCV

Kaynaklar

1. E. Jabbour and H.Kantarjian. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. Am J Hematol. 2022 Sep;97(9):1236-1256.
2. Song MK, Chung JS, Seol YM, Kim SG, Shin HJ, Choi YJ, Cho GJ. Mean cell volume can be an early predictor for the cytogenetic response of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib? Leuk Res. 2009 ;33:1459-62.

Tablo 1. Tanı Anı Risk Skorlaması

Risk Grubu	SOKAL n(%)	HASFORD n(%)	EUTOS n(%)	ELTS n(%)
Düşük	42 (%60.9)	65 (%94.3)	61 (%88.4)	45 (%65.2)
Orta	23 (%33.3)	2 (%2.9)	-	16 (%23.2)
Yüksek	4 (%5.8)	2 (%2.9)	8 (%11.6)	8 (%11.6)

Tablo 2. Tanı anından itibaren hemogram parametrelerinin seyri

	0. ay	3. ay	P	6. ay	P	12. ay	P
Hemoglobin (gr/dl)	11,3±1,9	11,5±1,7	>0.05	11,7±1,6	>0.05	12±1,8	>0.05
Hematoktrit (%)	35,5±8,3	35,6±5,2	>0.05	36,1±6,1	>0.05	36,6±5,2	>0.05
MCV(fl)	85,8±9,7	89±8,9	<0,001	92±8,5	<0,001	92,5±7,9	<0,001
Lökosit (µL)	115000± 111500	7300±14000	<0,001	6100± 2060	>0.05	9800±3000	>0.05
Trombosit (µL)	460000± 263000	235000± 116000	<0,01	233000± 92300	>0.05	235000± 98000	>0.05

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-130 Referans Numarası: 203

CVID: BEKLENEN KOMPLİKASYON İLE GELEN TANI

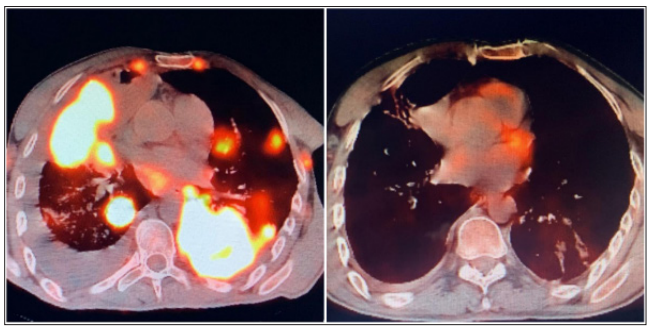
Ahsen Nur Durukan[1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu [1]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

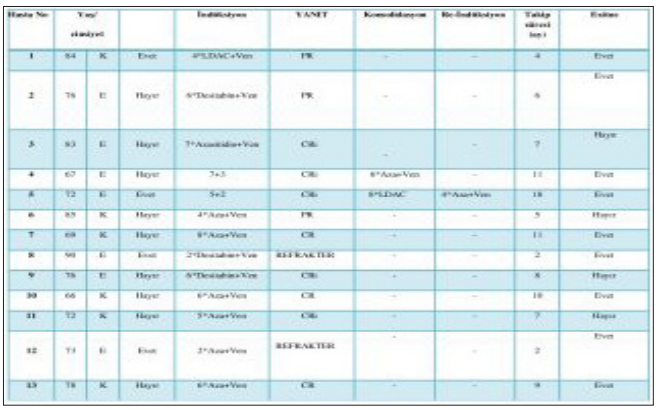
Giriş: Yaygın değişken immun yetmezlik, antikor üretiminin azalmasıyla düşük serum immunglobulin G, A ve/veya M seviyeleri ile karakterize, nadir görülen bir immun yetmezliktir. Teşhis erişkinde en yaygın olarak 20 ila 40 yaş arasında konur. Akut ve kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, artan kanser ve lenfoma insidansı dahil olmak üzere klinik belirtilerin aralığı geniştir. Tüm bu nedenlerle hastalık fenotipi hem heterojen hem de karmaşıktır. Lenfomalar YDİY de göründüğünde, genellikle ekstranodal, B hücresi tipindedir ve diğer konjenital immün defektlerdeki lenfomaların aksine, yaşamın 4. ila 7. dekatlarda daha sık görülür.

Olgu: Bilinen menenjit sekelli mental retarde düzenli ilaç kullanımı olmayan 47 yaş erkek hasta dış merkeze submandibular ve periaurikuler bölgede şişlik sebebiyle başvurmuş. Lenf nodu eksizyonel biyopsi sonucu B hücreli lenfoma olarak sonuçlanan hasta, tarafımıza ileri tetkik ve tedavi için yönlendirilmiş. Fizik muayenesinde yaygın lenfadenomegali, kot altı 3 cm splenomegali, her iki akciğerde solunum seslerinde azalma ve sağ akciğer bazalde ral mevcuttu. Vital bulgularında desturasyonu ve taşikardisi saptandı. Hemoglobin:12.5 g/dl, lökosit: 7900 mm^3, trombosit:293bin mm^3, serum LDH: 416 UI/L, CRP: 143 ng/dl idi. Görüntülemelerinde yaygın konglomere lenfadenomegali, hepatosplenomegali, plevral effüzyon ve akciğerde soliter kitleler görüldü. Eski toraks görüntülemeleri incelendi, round pnömoniler farkedildi. Anamnez derinleştirildi, sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olduğu öğrenilen hastadan YDİY ne yönelik immunglobinler, sekonder nedenleri ekarte edebilmek amacıyla C3, C4, serum ve idrar immunfiksasyonu istendi. Lenf nodu revizyonu foliküler lenfoma grad 2 olarak gelen olgunun PET-BT'de yüksek FDG tutulumlu akciğer, kemik ve pelvik kaslarda, dalak ve karaciğerde ve servikal, mediastinal, batın içi yaygın konglomere kitleler görüldü. Akciğerden alınan kitle biyopsisinde de lenfoma ile uyumlu bulgular tespit edildi. IgA, IgG, IgM ve subgruplardan IgG2 düşük saptandı. C3, C4 düzeylerinin normal olduğu görüldü. Serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde bant görülmedi. Kemik iliği biyopsisinde lenfoma infiltrasyonu ve plazma hücre hastalığı düşündüren bulgu saptanmadı. YDİY'ye sekonder düşük gradlı foliküler lenfoma tanısı konulmasına rağmen GELF kriterlerini karşıladığı için olguya sistemik kemoterapi verilmesine karar verildi. Öncesinde IVIG ile replasman tedavisine ardından prefaz olarak prednizolon tedavisine başladı. O2 desteği kayboldu, akut faz yanıtı alındı. Yeterli stabilizasyon sağlandıktan sonra R-CHOP rejimi verildi. İnterim PET-BT'de tama yakın yanıt elde edilmiş olup hala kemoterapisi devam etmektedir. Akciğer kitlelerinde alınan yanıt Resim 1 de görülmektedir. IVIG replasmanı altında herhangi bir enfeksiyon komplikasyonu yaşanmadı.
Sonuç ve Tartışma: YDİY'de hastalığın patogenezinde sistemik olarak yaygın lenfogranülomatöz hücre akümülasyonu tipik olarak görülmektedir. Bu bazen lenfomatöz infiltrasyonların patolojik ayrımını zorlaştırabilir. Patolojik görünümü böyle olgularda mutlaka primer immün yetmezlik (PİY) tabloları akla gelmelidir. Olgunun ilk lenf nodu patolojik değerlendirmesinde tanının net olarak konulmaması olgu için uyarıcı nitelikte olmuştur. Revizyon yapıldığında da benzer özelikte görülmüştür. Ayrıca sık enfeksiyon öyküsü, menenjit tablosundan geçmesi, eski akciğer enfeksiyon sekelleri PİY araştırmaya yönlendirmiştir. Aile öyküsünün tanımlanmaması beklenen bir tablo olmasa da YDİY de mutlaka gerekli de değildir.

Anahtar kelimeler: primary, hypogammaglobulinemia, lymphoma



Resim 1. Başlangıç ve ara PET-BT'de akciğer kitlelerinde tedavi yanıtı



Erişkin Akut Lösemiler

P-131 Referans Numarası: 269

YAŞLI VE KIRILGAN AML TANILI HASTALARIN TEDAVİSİNDE VENETOKLAKS'IN YERİ

Eray Arslan[1]

[1]SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş: AML insidansı yaşla artar ve hastaların yarısından çoğu tanı aldığında 65 yaşın üzerindedir.Yaşlı olup, fit durumda olan hastalara gençlere uygulanan doz yoğun tedavi protokolleri uygulanabilmesine rağmen yaşlı ve kırılgan olan hasta gurubu bu tedavileri tolereedememektedir. Bu hasta gurubunda tedavi başarı oranı çok düşük ve standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.Azasitidin,Desitabin ve düşük doz Sitarabin gibi hipometile edici ajanlar ve yoğunluğu azaltılmış tedavilerin başarısı çok sınırlı kalmaktadır.Bu tedavilerin BCL-2 inhibitörü olan venetoklax ile kombinasyonu ise bu hasta gurubunda umut vaat eden sonuçlar ortaya koymaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde takip ve tedavi edilen yaşlı (>65 yaş) ve kırılgan akut myeloid lösemi tanısı alıp tedavisinde Azasitidin/Desitabin/LDAC +venetoklaxkullanımış olan hastaların retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2017-2022 yılları arasında Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen 65 yaş üstü hastaların verileri hastane sisteminden retrospektif taranmıştır.

Bulgular: Toplam 13 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, verilen tedavi, ilk basamak teavi ile yanıtı, gelişmişse tedavi komplikasyonu ve takip edilen süre bilgileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Sonuç: Toplam 13 hastanın verilerine ulaşıldı. Hastalardan 6'sı kadın, 7'si erkekti.Hastaların ortalama tanı yaşı 76,2 idi.İlk basamak tedavi olarak 1 hasta LDAC + Venetoklaks, 3 hasta Desitabin + Venetoklaks, 7 hasta Azasitidin + Venetoklaks aldı. Bir hasta 7+3 indüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon olarak Azasitidin + Venetoklaks aldı. Bir hasta 5+2 indüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon olarak LDAC ile devam edildi,bu hastada nüks sonrası re-indüksiyon olarak Azasitidin + Venetoklaksverildi. İlk basamak tedavi sonrası yanıt değerlendirmesinde 2 hasta refrakter, 3 hasta PR, 5 hasta CRi, 3 hasta CR olarak değerlendirildi. Yan etki olarak tüm hastalarda Grade 1-2 nötropeni, 4 hastada grade 3-4 nötropeni ve nötropenik ateş, 4 hastada anemi,4 hastada trombositopeni görüldü.Grade 3-4 nötropeni görülen hastalarda Azasitidin ve Venetoklaks doz azaltma yoluna gidildi.Hastaların ortalama takip süresi 7,7 ay olarak bulundu.Hastaların 4'ü halen hayatta iken, 9'u exitusdur.

Anahtar kelimeler: AML,Akut myeloid lösemi,yaşlı lösemi,venetoklaks,bcl-2 inhibitörü,kırılgan hasta

Kaynaklar

1. 1. Almeida AM, Ramos F. Acute myeloid leukemia in the older adults. Leuk Res Rep. 2016;6:1-7. [PMCID: PMC4927655] [PubMed: 27408788]
2. Al-Ali HK, Jaekel N, Junghanss C, et al.. Azacitidine in patients with acute myeloid leukemia medically unfit for or resistant to chemotherapy: a multicenter phase I/II study. Leuk Lymphoma. 2012;53(1):110-117. [PubMed: 21767242]
3. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al.. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-299. [PMCID: PMC4504945] [PubMed: 25987659]
4. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al.. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. Cancer Discov. 2014;4(3):362-375. [PMCID: PMC3975047] [PubMed: 24346116]

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-132 Referans Numarası: 327

RİCHTER TRANSFORMASYONU İLE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA GELİŞEN BİR OLGU

Kübra Yel Uygun[1], Hatice Zeynep Dikici[1], Atakan Tekinalp[1], Sinan Demircioğu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) ilerleyici monoklonal B lenfosit birikimi ile karakterize, lenfositoz,lenfadenopati (LAP), hepatosplenomegali ve ateş, gece terlemesi, halsizlik, kilo kaybı gibi B semptomları ile seyredebilen olgun bir B hücreli neoplazmdır(1). Richter transformasyonu (RT) altta yatan KLL zemininde agresif bir lenfoma gelişimi olarak tanımlanmıştır(2). Diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL) gelişimi sıklıkla görülmekteyken diğer B hücreli neoplazilere daha nadiren dönüşmektedir. Biz de vakamızla KLL tedavisi almakta iken progrese olan ve Mantle hücreli lenfomaya(MHL) dönüşen bir hastamızdan bahsedeceğiz.

Vaka: 2019 yılında KLL tanısı alan ve 6 kür FCR kemoterapisi verilen hastanın kontrol Pozisyon Emisyon Tomografisinde (PET) batın içi LAP'ların ve midedeki tutulumunda artış gözlemlenmesi üzerine Richter Transformasyonundan (RT) şüphelenilip lenf nodundan eksizyonel biyopsi ve endoskopi ile mideden biyopsi alındı. Hastanın patoloji sonucu blastik varyant mantle hücreli lenfoma ile uyumlu bulunmuştur. Hasta RT olarak değerlendirilip kemoterapisi başlandı ve tedavisi halen devam etmekte.

Tartışma: KLL ile takipli hastalarda RT gelişme oranı %2-10 arasındadır. Bu dönüşüm, çoğunlukla non-Hodgkin lenfoma şeklinde karşımıza çıksa da nadiren prolenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma, tüylü hücreli lösemi veya akut lösemi şeklinde de prezente olabilir(3). Lenf nodunun 3 cm'den büyük olması, ileri evre, yüksek Laktat Dehidrojenaz (LDH) seviyesi, Epstein-Barr virus enfeksiyonu, del13q14, del17p13, del11q22-q23 varlığı,CD49, CD38 ve ZAP70 ekspresyonu, yüksek serum beta-2 mikroglobulin, IGHV gen mutasyonunun olmayışı ve KLL tedavisinde pürin analoğu ile alkilleyici ajanın birlikte kullanılmasının da RT gelişimini arttırdığı gösterilmiş(4,5). Biz de vakamızla KLL ile takip ve tedavide olan hastalarda hızlı gelişen yeni lezyonlar olduğunda RT gelişebileceğini ve bu transformasyonun alışılageldiği gibi DBBHL'nın yanı sıra olgumuzda olduğu gibi diğer nadir görülen şekillerde de karşımıza çıkabileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Richter Transformasyonu, Mantle hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.Cancer statistics,2022.CA Cancer J Clin2022;72:7
2. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM,Cramer P,V Tresckow J, Lange E, Kiehl M, Dreyling M, Ritgen M,Tausch E, Schneider C, Stilgenbauer S, Wendtner CM,Fischer K, Goede 5th,Hallek M,Eichhorst B. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials.Leukemia. 2021Jan;35(1):169-176.doi:10.1038/s41375-020-0797-x.Epub 2020 Mar 17.PMID:32203141
3. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies.Cancer.2005 Jan 15;103(2):216-28.doi:10.1002/cncr.20773. PMID:15578683
4. Rossi D,Cerri M,Capello D, Deambrogi C,Rossi FM, Zucchetto A,De Paoli L,Cresta S,Rasi S, Spina V,Franceschetti S, Lunghi M, Vendramin C,Bomben R, Ramponi A,Monga G, Conconi A,Magnani C, Gattei V,Gaidano G. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. Br J Haematol. 2008 Jun;142(2):202-15. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07166.x. Epub2008 May19. PMID:18492108

5. Parikh SA, Rabe KG,Call TG,Zent CS,Habermann TM, Ding W, Leis JF,Schwager SM,Hanson CA,Macon WR,Kay NE, Slager SL, Shanafelt TD.Diffuse large B-cell lymphoma(Richter syndrome)in patients with chronic lymphocytic leukaemia(CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. Br J Haematol.2013Sep;162(6):774-82. doi:10.1111/bjh.12458.Epub2013 Jul11. PMID:23841899;PMCID:PMC4098845

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-133 Referans Numarası: 83

RELAPS REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA POLATUZUMAB VEDOTİN, RİTUKSİMAB VE BENDAMUSTİN KOMBİNASYONU

Mehmet Sinan Dal[1], Bahar Uncu Ulu[1], Ant Uzay[2], Olga Meltem Akay[3], Sevgi Beşışık[4], Mustafa Nuri Yenerel[4], Serhat Çelik[5], Leylagül Kaynar[6], Orhan Kemal Yücel[7], Burak Deveci[8], Mehmet Sönmez[9], Özgür Mehtap[10], Hüseyin Saffet Beköz[6], Cenk Sunu[11], Ozan Salim[7], Turgay Ulaş[12], Sami Kartı[2], Fevzi Altuntaş[1, 13], Burhan Ferhanoğlu[14], Tülin Fırat Tuğlular[15]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Bölümü
[2]Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Hematoloji Bölümü
[4]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[6]İstanbul Medipol Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[7]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[8]Medstar Antalya Hastanesi Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Ünitesi
[9]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[10]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[11]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[12]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[13]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü
[14]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Hematoloji Bölümü ve V.K.V. Amerikan Hastanesi
[15]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Polatuzumab vedotin (Pola), bir B hücresi üzerine bulunan CD79b'ye karşı geliştirilmiş yeni bir antikor-ilaç konjugatıdır. Relaps/refrakter (R/R) diffüz büyük B hücreli lenfomalı (DBBHL) hastalarda, ilerleyen tedavi protokollerine yanıtsızlık durumunda sağkalımın azalması ve toksisitenin artışı göz önüne alınırsa, R/R DBBHL hastalarında karşılanmamış bir ihtiyaç vardır. Pola'nın, Bendamustin ve Rituximab (BR) ile kombinasyonu, R/R DBBHL hastalar için umut verici bir seçenektir. Türkiye'de erken erişim hasta programında Pola-BR ile tedavi edilen 71 R/R DBBHL hastasının çok merkezli, retrospektif, gerçek yaşam veri çalışmasını sunmaktayız.

Materyal Metot: Mart 2018-Nisan 2021 tarihleri arasında Türkiye'de İnsani Amaçlı İlaca Erken Erişim Programı'na katılarak Pola-BR ile tedavi edilen R/R DBBHL hastalarının verilerini retrospektif değerlendirdik. Tüm hastalara her siklusun 1. gününde 1.8 mg/kg Polatuzumab vedotin intravenöz (iv), her siklusun 1. gününde Rituximab 375 mg/m^2 iv ve her siklusun 1. ve 2. günlerinde Bendamustin 90 mg/m^2 iv verildi. 18 yaş ve üzerinde, önceden R-CHOP dahil en az iki sıra tedavi görmüş, son tedavi protokolüne refrakterlik veya intoleransı olan hastalar dahil edildi. Daha önce BR maruziyeti olan hastalarda, BR yanıt süresi en az 12 ayı geçmişse, çalışmaya dahil edilmelerine izin verildi. Derece 2 ve üstü periferal nöropatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya Türkiye'de 32 merkezden 71 hasta dahil edildi. Pola-BR tedavi başlangıcında medyan yaş 55 (aralık,19-84) idi. Pola-BR tedavisinden önce hastalara ortanca 3 sıra (2-5 sıra) tedavi uygulandı. Ortanca 3 siklus Pola-BR tedavisiyle %32,4 tam yanıt oranı, %47,9 genel yanıt oranı elde edildi. Pola-BR tedavisi sonrası ortanca 5 aylık (1-31 ay) takip ile ortanca 5 ay (%95 GA: 3,3–6,6) toplam sağkalım elde edildi. Pola-BR'ye refrakter olan hastalar ve ECOG skoru ^{3}2 olan hastalar, çok değişkenli analizde neredeyse iki kata varan daha kötü sağkalıma sahipti (sırasıyla, p=0,042 ve p=0,029). Derece 3-4 nötropeni ve trombositopeni, Pola-BR tedavisinin en yaygın hematolojik toksisiteleriydi. Pola-BR tedavisi sonrası 6 (%8,4) hasta allojenik kök hücre nakli olabildi.

Tartışma-Sonuç: R/R DBBHL'li hastalarda Pola-BR kombinasyonu, tek başına BR ile karşılaştırıldığında etkili bir tedavi seçeneğidir. Ağır ön tedaviler görmüş, agresif ve refrakter seyirli R/R DBBHL hastalarından oluşan kohortumuzdan elde edilen gerçek yaşam verileri, Pola-BR kombinasyonunun, yönetilebilir bir toksisite profili ile umut verici bir tedavi olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın karşılaştırma grubunun olmaması ve retrospektif değerlendirilmesi gibi bazı kısıtlılıkları vardır. Polatuzumab vedotin tedavisinden fayda görmesi muhtemel hastaların belirlenmesini için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diffüz büyük b hücreli lenfoma, Polatuzumab vedotin, Rituksimab, Bendamustin

Kaynaklar

1. Dimou, M, Papageorgiou, SG, Stavroyianni, N, et al. Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas. Hematol Oncol 2021;39(3):336–348.
2. Yafit Segman, Elena Ribakovsky, Abraham Avigdor, et al. Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients treated with Polatuzumabvedotin-based therapy: real-life experience. Leukemia & Lymphoma(2020) 62:1, 118-124,
3. Wang Y-W, Tsai XC-H, Hou H-A, et al. Polatuzumab vedotin–based salvage immunochemotherapy as third-line or beyond treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma: a real-world experience. Annals of Hematology 2022;101(2):349–58.
4. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Advances 2022;6(2):533–43.
5. Smith SD, Lopedote P, Samara Y, et al. (2021) Polatuzumab vedotin for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma: a multicenter post-marketing analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 21(3):170–175.

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	Hasta sayısı (%)
Pola-BR başlama yaşı, yıl (median)	55 (19-84)
Erkek cinsiyet, n (%)	44 (%62)
ECOG performans durumu 0-1, n (%) ; 2 ve üstü, n (%)	45 (%63,4); 26 (%36,6)
Histolojik alt tip (Hücre kökeni) ;GMB, ABH, Bilinmeyen	27 (%38); 23 (%32,4); 21 (%29,6)
İleri Evre (evre 3-4)	56 (%73)
Tanıda IPI skoru 3-5	42 (%61)
Kitlesel hastalık (7,5 cm ve üstü), n (%)	23 (%32,4)
B semptomları, n (%)	47 (%66,2)
Ekstranodal hastalık, n (%)	45 (%63,4)
Kemik iliği tutulumu, n (%)	8 (%25,4)

Pola-BR: Polatuzumab vedotin, bendamustin ve Rituksimab; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GMB: Germinal merkez B-hücre– benzeri alt tipi; ABH: Active B-hücre–benzeri alt tip; IPI: uluslararası prognostik indeks

Tablo 2. Yan etkiler

Yan etkiler	*Evre 1-2 n(%)*	*Evre 3-4 n(%)*	*Evre n(%)*
Nötropeni	22 (%30,9)	24 (%33,8)	46 (%64,7)
Trombositopeni	21 (%29,5)	21 (%29,5)	42 (%59)
Anemi	32 (%45)	12 (%16,9)	44 (%61,9)
Kanıtlanmış Enfeksiyon	11 (%15,4)	15 (%21,1)	26 (%36,5)
Febril Nötropeni	12 (%16,9)	17 (%23,9)	29 (%40,8)
Bulantı	21 (%29,6)	4 (%5,6)	25 (%35,2)
Halsizlik	23 (%32,4)	15 (%21,1)	38 (%53,5)
Diyare	12 (%16,9)	3 (%4,2)	15 (%21,1)
İştahta azalma	16 (%22,5)	9 (%12,7)	25 (%35,2)
Periferal Nöropati	14 (%19,7)	0	14 (%19,7)

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-134 Referans Numarası: 40

TÜMÖR LİZİS SENDROMU İLE PRESENTE OLAN B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VAKASI

Ali Doğan[1], Ramazan Esen[1], Narin Yıldırım Doğan[2], Musa Çintay[1], Ferdi Cihangir Kanbay[1]

[1]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van;
[2]Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Van

Giriş: Tümör lizis sendromu (TLS), tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur. Bu hızlı salınan metabolitler vücudun normal hemostatik mekanizmasını bozarak üremi, hiperürisemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemiye neden olabilir. Bu olgumuzda lökoferez ve hemodiyalizden fayda gören TLS ile presente olan B hücreli Akut lenfoblastik lösemiyi (ALL) sunduk.

Olgu: 53 yaşında erkek; idrar miktarında azalma, vücudunda morarma, halsizlik nedeniyle başvurdu. FM'de; cilt soluk, skleralar ikterik, extremitelerde geniş ekimozlar olup PTÖ ++/++ idi. Laboratuvar sonuçları: lökosit 96100/ml, Hgb 8.8 gr/dl, trombosit 24000/ml, potayum 6 mmol/L, fosfor 10.2 mg/dl, sodyum 128 mmol/L, kalsiyum 8.4 mg/dl, albümin 3.3 mg/dl, LDH 1614 U/L, AST 37 U/L, kreatinin 10.57 mg/dl, BUN 139 mg/dl, glukoz 74 mg/dl, ürik asit 15.7 mg/dl, total bilirubin 4.7 mg/dl, sedim. 72 mm/saat, CRP 117 mg/L, INR 1.11, PTZ 13.2 sn, Aptt 27 sn, fibrinojen 440 mg/dl, D-DIMER 2.17µg/ml idi. Kan gazı metabolik asidoz ile uyumlu idi. Periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymasında yaygın blast izlendi. Flow-cytometry (FC): %52'lik alanda lenfoblast izlendi. Lenfoblast alanında: CD45 %92, CD117 %2.2, CD34 %0.4, CD13 %6.4, CD33 %4.4, HLADR %91, CD10 %0.8, CD19 %92, CD20 %93, CD2 %0.7, CD7 %0.7 idi. Hastaya B hücreli ALL tanısı konuldu. 24 saatlik idrar çıkımı 470 ml idi. TLS'ye bağlı böbrek yetmezliği ve elektrolit imbalansı olan hastaya lökoferez ve hemodiyaliz (HD) günlük yapılmaya başlandı. 12 gün içinde toplam 5 seans lökoferez ve 8 seans HD yapıldı. 13. gündeki sonuçları: lökosit 17400/ml, Hgb 8,8 gr/dl, trombosit 31000/ml, kreatinin 1.33 mg/dl, BUN 39 mg/dl, ürik asit 7.2 mg/dl, LDH 486 U/L, potsyum 4.2 mmol/L, fosfor 3.7 mg/dl, kalsiyum 8.8 mg/dl idi. Bu sürede GFR'ye göre antibiyotikleri, trombosit-eritrosit süspansiyonu gibi destek tedavileri verildi. Hasta günlük 3 litrenin üzerinde idrar çıkarmaya başladı. Siklofosfamid ve adriamisin dozlarında %50 azaltılarak, vincristin ve metilprednizolon tam doz olarak Hyper-CVAD A kolu kemoterapisi başlandı. Kemoterapiden 26 gün sonra lökosit 9700/ml, Hgb 11.9 mg/dl, trombosit 156000/ml, kreatinin 0.98 mg/dl, LDH 290 U/L, ürik asit 6.5 mg/dl ve elektrolit değerleri normal idi. FC'de ve kemik iliği aspirasyon yaymasının morfolojik incelemesinde %5'in altında blast olup remisyonda kabul edildi.

Tartışma: TLS, genellikle kemoterapinin başlanmasından sonra görülse de nadiren hızlı büyüyen tümörlerde, malign hücrelerin kendiliğinden yıkımı sonucunda tedaviden önce de ortaya çıkabilir. Çoğalma hızı fazla, tümör yükü yüksek olan özellikle ALL ve burkitt lenfoma gibi malignitelerde TLS görülme ihtimali yüksektir. Yeterli tedbirler alınmaz ve oluşan klinik tablo tedavi edilmez ise bu metabolik anormallikler; böbrek yetersizliğine, kardiyak aritmilere, nörolojik komplikasyonlara ve ölüme sebep olabilir. TLS tedavisinin temeli, oluşmasını önlemektir. Bol hidrasyon, yeterli diürez, allopurinol tedavisi ile hiperüriseminin kontrolu, serum elektrolitlerinin düzenlenmesi ve gerekirse hemodiyaliz tedavisi oluşturur. Hastamızda yüksek tümör yükünün yanı sıra akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve idrar çıkışı azalmıştı. Bundan dolayı hastaya programlı olarak hemodiyaliz yapıldı. Hastaya, kemoterapi ile parçalanan hücrelerden açığa çıkacak metabolitlerin böbrek yetmezliğini daha da arttıracağından dolayı öncelikle lökoferez yapıldı. Hastaya, ürat nefropatisini daha da arttıracağı öngörüsünden idrar alkalizasyonu yapılmadı ve allopürinol verilmedi. Lökoferez ile tümör yükü azalan ve hemodiyaliz ile böbrek fonksiyonları düzelen hastaya ALL'ye yönelik kemoterapi başlandı. Sonuç olarak yüksek tümör yükü olan özellikle akut lösemi gibi durumlarda kemoterapiden önce de ileri boyutta böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği TLS ile karşılaşabiliriz. Böyle durumlarda, kemoterapiden önce lökoferez ve hemodiyaliz tedavisinin ne kadar etkili olduğunu bu vakada sunduk.

Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, Tümör Lisiz Sendromu, Lökoferez, Hemodiyaliz

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-135 Referans Numarası: 205

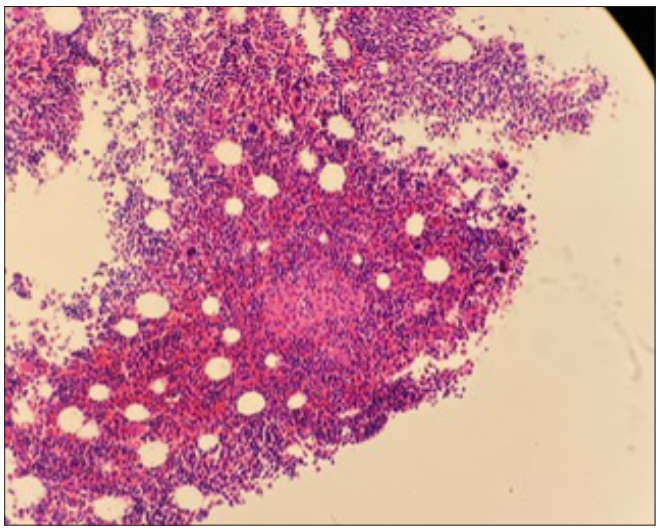
SARKOİDOZA EŞLİK EDEN BİR T HÜCREDEN ZENGİN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Zeynep Bektaş[1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu[1], Çiğdem Özdemir[3]

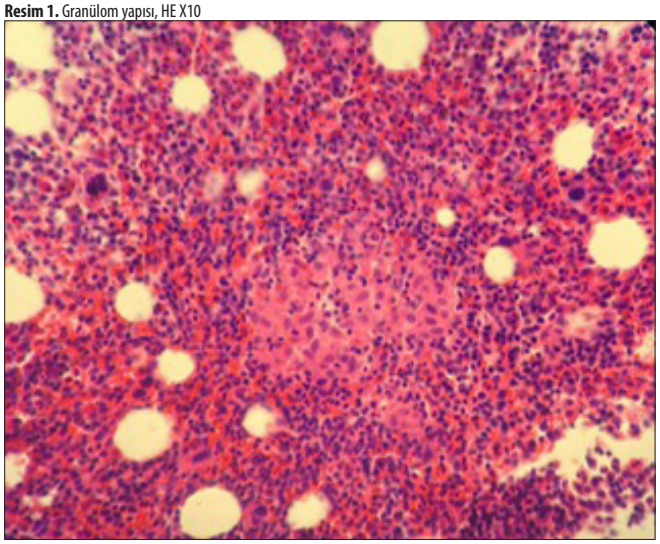
[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Afsü Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: T Hücreden Zengin Büyük B Hücreli Lenfoma, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma varyantlarından biridir. Az sayıda B lenfositlerden orijinini alan tümör hücreleri yanında belirgin T hücrelerinden ve histiyositten zengin arka plan ile karakterizedir. Matür B lenfosit belirteçleri bcl-2 ve EMA + iken CD30, CD15 ve CD138 - dir. Arka plandaki hücreler CD3+/CD4+ T hücreleri ve CD68+ histiyositlerden oluşur. Hastalığın kemik iliği ve dalak tutulumu ile gelişi tipiktir. Sarkoidoz etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik multisistemik bir hastalık olup en sık akciğer ve intratorasik lenf nodlarını tutar. Bununla birlikte birden çok organ tutulumuyla giden sarkoidoz vakaları da bildirilmiştir. Çeşitli klinik bulguları olup splenomegali, pansitopeni, poliserozit, hiperkalsemi görülebilir. Olgu: 70 yaşında erkek hasta ilk defa dış merkeze kilo kaybı, kaşıntı ve karında şişlik şikayetiyle başvurmuş. Pansitopeni ve masif splenomegali olması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde megakaryositlerde artış, eritroid seride artış, myelositer seride hafif derecede displazi gözlenmiş olup bununla birlikte tam oluşmamış granülom yapıları gözlenmiş (Resim 1,2,3). Kemik iliğinde retikülin lif artışı bulunmuş. Olgu başvurduğu merkezin takibinden koparak Hematoloji polikliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde solukluk, kaşeksi ve inguinale uzanan masif splenomegali tespit edildi. Geliş tetkiklerinde lökosit:4400/mm^3, Hb:9,4 g/dl, MCV: 93 fl, plt:63 bin mm^3, nötrofil:1300/mm^3, LDH:350 U/L, üre:57 mg/dl, kreatinin:1,1 mg/dl, vit B12:477 ng/l, folik asit:8,1 mg/l olup elektrolit imbalansı yoktu. Görüntülemelerde dalak 286 mm dışında bulgu yoktu. Periferik yaymasında göz yaşı hücreleri görüldü. Kemik iliğinde granülomatöz infiltrasyon nedeniyle olası sarkoidoz açısından tetkik edilmiş serum ACE düzeyi:132 UI/L yüksek olup her iki akciğer hiler bölgede minimal artmış FDG tutulum odakları, sol hemitoraksta minimal artmış FDG li plevral effüzyon, kemik iliğinde diffüz hafif artmış FDG tutulumu, dalak boyutları ileri derecede büyük olarak izlendi. Sarkoidoz ön tanısı ile plevral effüzyonundan istenen TBC PCR negatif ve ACE düzeyi: 32 UI/L olarak sonuçlandı. Kemik iliği biyopsisi tekrarlandı ve taburcu edildi. Hasta taburcu edildikten 2 hafta sonra acil servise genel durumda bozulma nedeniyle başvurdu. Lökosit:4500/mm^3, Hb:9,9 g/dl, Plt:73 bin/mm^3, LDH:310 UI/L, üre:82 mg/dl, kreatinin:1,77 mg/dl, Ca:16,4 mg/dl, albumin 42,4 g/l, 1-25 OH D vit:66,6 mg/dl, serum ACE:124 UI/L, 24 saatlik idrar kalsiyumu: 315,24 mg/gün (200 mg/gün<) saptandı. İntravenöz hidrasyon ve furosemid ile hiperkalsemisi düzelmeyen olgunun PET-BT'de kemik tutulumu olmayan olgu; sarkoidoz ve T hücreden zengin Büyük B hücreli lenfoma kabul edilip hastaya İV 40 mg prednol tedavisi başlandı. Serum kalsiyum düzeyi dramatik olarak 10 mg/dl ye geriledi. Yaşı ve frajilitesi de düşünülerek olguya R-mini CHOP rejimi başlandı. 3 hafta sonra kontrole gelen hastanın tetkiklerinde lökosit:2300/mm^3, Hb:10 g/dl, plt:106 bin/ mm^3, serum ACE düzeyi:49 UI/L tespit edilmiş olup laboratuvar olarak iyileşme görüldü. Olgunun iştahsızlığı düzeldi, dalak boyutlarında küçülme gözlendi. Tedaviye yanıtlı olgunun R-mini-CHOP tedavisine devam edilmektedir. Sonuç: Masif splenomegali veya yaygın lapenfadenomegaliler ile gelen hastada lenfomalar akla ilk gelen tanı olmakla birlikte multisistemik tutulum yapan lenfoma benzeri semptomlarla giden sarkoidoz vakaları olduğu da akılda tutulmalıdır. Bu vakada T hücreden zengin Diffüz Büyük B hücreli lenfoma da sarkoidoz gibi kemik iliğinde granülomatöz oluşumlarla seyretmesi nedeniyle ayırıcı tanı yapılmakta zorlanılmış olup serum ACE düzeyi, 1-25 (OH)2 vitamin D ve plevra ACE düzeyleri ile lenfomaya eşlik eden sarkoidoz tanısı konmasında yardımcı olmuştur. Sarkoidoz tanısı erken evrede konulduğunda düşük doz kortikosteroid tedavisiyle mükemmel tedavi sonuçları alınabilir.

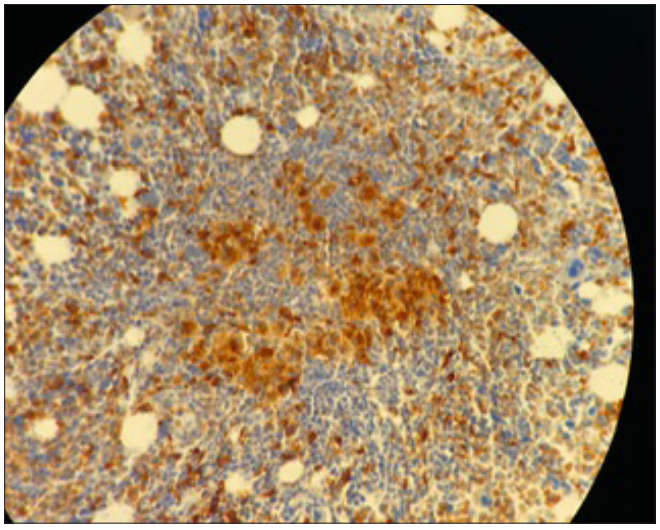
Anahtar kelimeler: sarcoidosis, lymphoma, hypercalcemia



Resim 1. Granülom yapısı, HE X10



Resim 2. Kemik iliğinde H/E ile görünen granülom, X40



Resim 3. CD68+ hücrelerin granülom yapısındaki görünümü, X40

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-136 Referans Numarası: 139

AKUT LİMFOBLAST LÖSEMİDE(ALL) KEMOTERAPİ SIRASINDA POSTERİOR REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SİNDROMU(PRES) GELİŞEN OLGU SUNUMU.

Sevil Celilova[1], Firengiz Nezerli[1], Şebnem Veliyeva[1], Valeh Hüseynov[1]

[1]Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezi, Azerbaycan.

Giriş: Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), tanısı nörolojik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile konulabilen geçici bir klinik tablodur. Hızlı ilerleyen baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, görme bozuklukları, parezi, mide bulantısı, yaygın nöbetler gibi semptomlara hipertansiyon eşlik eder. Literatürde geniş bir yaş aralığında ve birçok nedene bağlı olarak geliştiği bildirilmiş vakalar olmasına rağmen patofizyolojik mekanizması henüz tam bir netlik kazanmamıştır. Bu yazıda ALL tanılı 3 hastada kemoterapinin induksiyon fazında gelişen PRES sendromunun klinik seyrini sunmaktayız.

Olgular: 3 ALL tanılı hastanın kemoterapi protokolünün induksiyon 1 ve induksiyon 2 fazında PRES sendromu gelişti. Hastaların her üçüne klinik semptomlar ve MR görüntüleme ile tanı konularak, zamanında tedavi başlandı. Her 3 hasta hazırda remisyonda olub kemoterapiye devam etmekdedir.

Tartışma: PRES zamanında tanı konularak tedavi başlanılırken reversibl bir durum olsa da, gecikmiş durumlarda ölümle sonuçlana bilir. ALL tanılı hastalarda devamlı hipertansiyon, yeni gelişen nöbetler, görme bozukluğu gibi semptomlar PRES için risk faktoru olub zamanında değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, nöbet, pres, tansiyon, hematoloji.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-138 Referans Numarası: 31

EŞ ZAMANLI TANI ALAN PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNURİ VE SİNSİ MULTİPL MİYELOM: OLGU SUNUMU

Tarık Ercan[1], Aslı Yüksel Öztürkmen[2], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

[2]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Paroksismal noktürnal hemoglobinuri (PNH) seyrinde aplastik anemi (AA), miyelodisplastik sendrom (MDS) ve miyeloproliferatif neoplazi (MPN) saptanabilmektedir. PNH ve plazma hücre diskrazisi birlikteliği daha önce bildirilmemiştir.

Olgu: 71 yaşında erkek hasta halsizlik yakınmasıyla başvurdu. Kan sayımında lökosit: 10000/mm^3, Hgb: 8,8 g/dl, MCV:109 fl, trombosit: 147000/mm^3 saptandı. Biokimya testlerinde sedimentasyon (80 mm/saat) ve LDH (564 IU/L) yüksekliği dikkati çekti. Demir parametreleri, B12 ve Folat düzeyi normal rapor edildi. Periferik yaymada makrositoz, polikromazi ve rulo formasyonu mevcuttu. Düzeltilmiş retikülosit yüksek (%3.2), haptoglobin düşük (<0.1 g/l) ve D.Coombs testi negatif saptandı. Serum protein elektroforezde B2 bölgesinde M protein saptandı (0.92 g/dl). Serum immünfiksasyon elektroforezinde Ig A Lambda monoklonalitesi saptandı (Ig A: 19.9 g/l, serbest lambda: 155 mg/l, serbest kappa: 43 mg/l). PNH klon FLARE analizinde granülositlerde %82 ve eritrositlerde %38 PNH klonu saptandı. Kemik iliği biopsi incelemesinde %12 klonal plazma hücre infiltrasyon mevcuttu ve eritroid seride hiperplazi göze çarpmaktaydı. PET BT incelemesinde litik kemik lezyonu saptanmadı. Amilodoz klinik bulgusu yoktu. Plazma hücre diskrazisi sinsi multipl miyelom (SMM) olarak değerlendirildi ve revize IMWG kriterlerine göre yüksek riskli SMM olmadığından tedavisiz izleme alındı. Hemolitik PNH için ekuluzimab başlandı.

Tartışma: AA ve MDS yanısıra akut lenfoblastik lösemi ve lenfoma olgularında ve otoimmün/idiyopatik sitopenilerde eşlik eden PNH klon varlığı bildirilmiştir. MPN olgularının %10'unda PNH klonu bildirilmiştir. JAK2 mutasyonun PNH hücrelerine sağ kalım avantajı sağladığı ve MPN ilişkili inflamatuvar mikroçevrenin normal hematopoezi baskılayıp 'immün baskı'sağlayarak PNH klon ekspansiyonuna neden olduğu hipotezleri

sunulmuştur. Plazma hücre diskrazisi ve PNH birlikteliği bildirilmemiştir. Plazma hücre diskrazileri ve PNH açısından ortak nokta her iki hastalığın tromboza ve kapsüllü bakteri enfeksiyonuna eğilimi artırması ollup PNH - plazma hücre diskrazisi birlikteliği tromboz ve enfeksiyon profilaksisi için ek özel önlem almayı gerektirebilir.

Anahtar kelimeler: PNH, Sinsi miyelom

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-139 Referans Numarası: 141

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA TÜM EKZOM DİZİLEME (TED) İLE YATKINLIK GENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gizem Şentürk Önder[1,2], Özkan Özdemir[2,3], Ömer Doğru [4], Seda Aras [4], Ufuk Amanvermez[1,2], Uğur Özbek [2,5], Nihat Buğra Ağaoğlu[6], Özden Hatırnaz Ng [1,2]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare) İstanbul
[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Anabilim Dalı., İstanbul
[5]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. İstanbul, Türkiye
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı., İstanbul

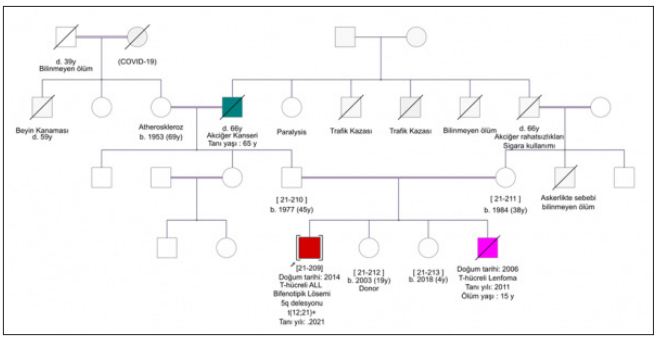
Giriş: Lösemi ve lenfoma hastalarının %10-15'i patojenik germline varyantlar taşımaktadır. Bu varyantların tespiti Yeni Nesil Dizilemele (YND) sonrası biyoinformatik yaklaşımlarla belirlenebilmektedir. Bu çalışmada, erkek kardeşi T lenfoma tanısı aldıktan sonra ex olan 8 yaşındaki T-ALL tanılı hastanın Tüm Ekzom Dizileme (TED) ile germline gen varyantları araştırılmıştır.

Metot: Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümünde takip edilen, akraba evliliği içinde doğmuş, 8 yaşında T-ALL tanısı alan hasta dahil edilmiştir. Hasta jongman kriterlerine (https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.01.008) göre değerlendirildiğinde, anne-babasının akraba olduğu ve daha önce 5 taşında T-hücreli lenfoma ile kaybedilen bir abisi olduğu bildirilmiştir. (Şekil 1) Ayrıca hastanın t(12;21), 5q delesyonu olduğu tespit edilmiş ve sonrasında bifenotipik lösemi tanısı almıştır. Hastadan periferik kan ve ağız içi swab örneği alınmıştır. Kaybedilen erkek kardeşinin ise FFPE (Formalin-fixed, paraffin-embedded) dokusuna ulaşılmıştır. Anne-baba ve sağlam kardeşlerden de kan örneği alınarak tüm örneklerin DNA izolasyonları gerçekleşmiştir. İndex vakanın örneği TED ile çalışılmış olup ham veri (.fastq) YND analizine yönelik olarak sıklıkla kullanılan araçları bir araya getiren, otomatize ve hızlı şekilde tüm analiz sürecini gerçekleştiren ACUGEN [https://github.com/AcuRARE/acugen] analiz akışı ile işlenmiştir.(Şekil 2) Tespit edilen aday varyantların segregasyon çalışmaları Sanger Dizileme gerçekleşmiştir.

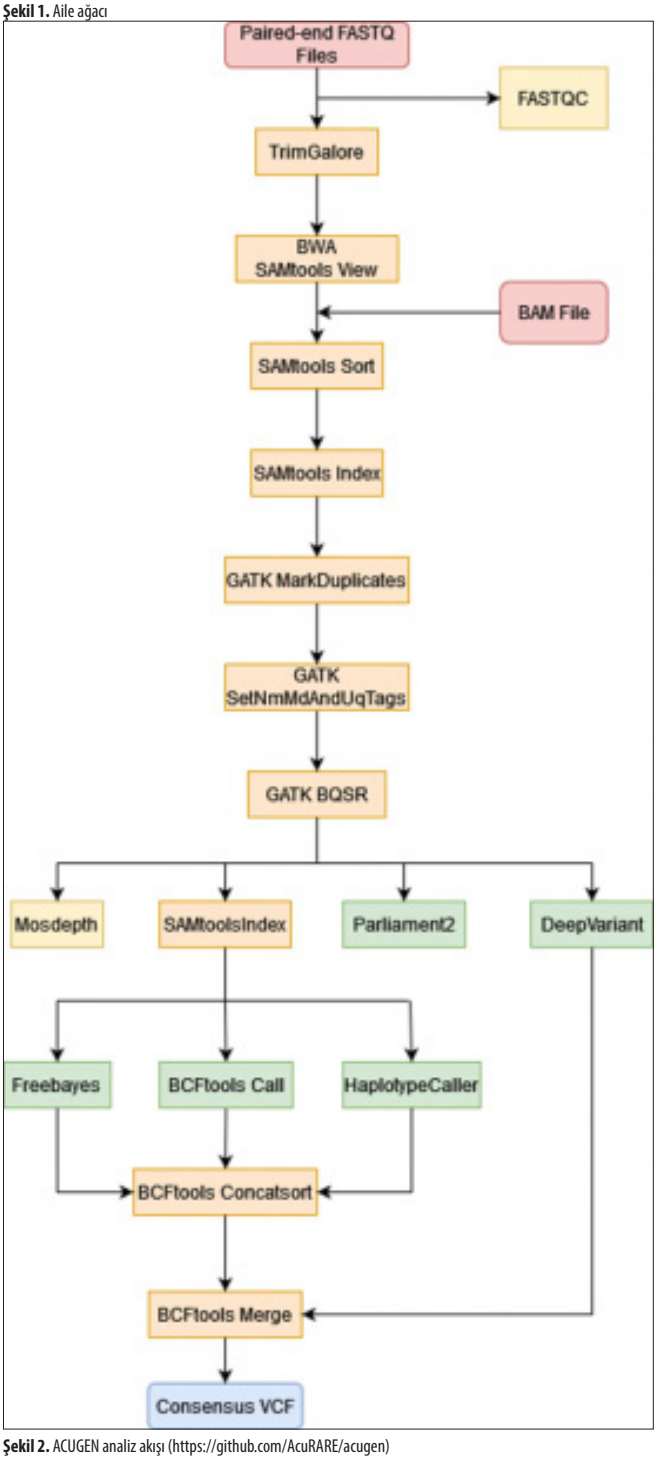
Bulgular: Yapılan filtrelemeler sonucunda (Şekil 3) hastanın kan örneğinden altı aday varyanta ulaşılmıştır (Tablo 1). Bu varyantlardan klinikle ilişkili olabilecek daha önce bildirilmemiş **homozigot *ATR*:c.5273G>C:p.Gly1758Ala** missense varyantı ile klinik önemi bilinmeyen-VUS **heterozigot *NOTCH1* c.2929G>A:p.Gly977Arg** varyantları öne çıkmaktadır. Hastada tespit edilen aday varyantlardan *ATR* gen varyantı, ACMG kriterlerine göre VUS (klinik önemi belirsiz) – Muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Her iki varyant ex kardeşte de belirlenmiştir. Hastanın anne – baba ve sağlam kardeşleri *ATR* gen varyantı bakımından heterozigot olarak gözlenirken, *NOTCH1* gen varyantı sadece babada heterozigot olarak belirlenmiştir.

Tartışma: *ATR* geni, genom bütünlüğünün önemli bir düzenleyicisidir. DNA replikasyon çatal stabilitesini, hücre döngüsü kontrol noktalarını ve DNA onarımını kontrol eder. OMIM veri tabanında otozomal dominant formu Kutanöz telenjiektazi ve ailesel kanser sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Otozomal resesif formu ise Seckel sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Hastanın Seckel sendromu klinik özelliklerini taşımamasından dolayı homozigot formlarının da kansere yatkınlık oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle aday varyantın fonksiyonel çalışması planlanmaktadır. *NOTCH1* gen varyantı ise OMIM veri tabanında otozomal dominant formu Adams-Oliver sendromu, Aort kapak hastalığı ile ayrıca literatürde T hücreli akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi ve baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom ile ilişkilendirilmiştir. Hastada belirlenen diğer aday genlerin segregasyon çalışmaları devam etmektedir.

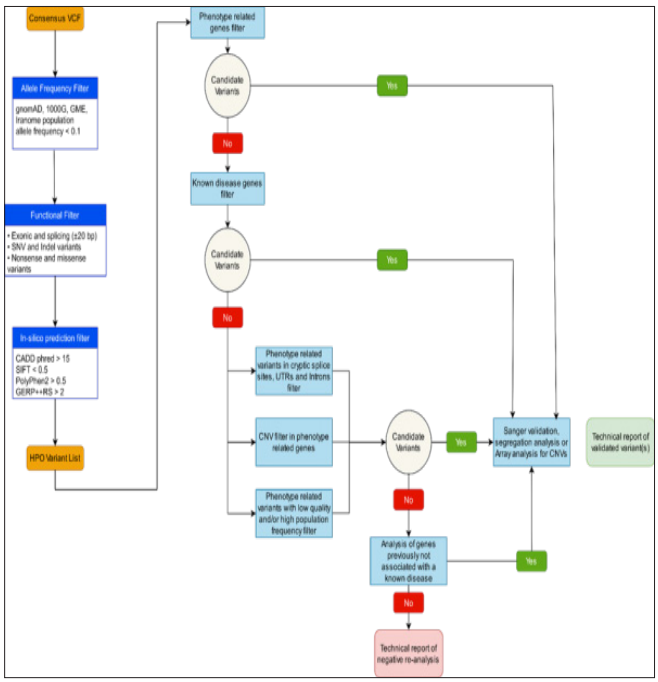
Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi, Genetik Yatkınlık, Tüm Ekzom Dizileme, Sanger validasyonu



Şekil 1. Aile ağacı



Şekil 2. ACUGEN analiz akışı (https://github.com/AcuRARE/acugen)



Şekil 3. Filtreleme yaklaşımı

Tablo 1. Aday varyantlar

Homozigot Varyantlar

Chr	Position	Ref Base	Alt Base	Coding	Gene	Sequence_ Ontology	cDNA_ change	Protein_ Change	CADD Phred	SIFT	Polyphen	ACMG/ClinVar	GERP++	OMIM/HPO/ Genecard
chr2	32468780	A	G	Hom	*BIRC6*	Missense variant	ENST00000421745.6 c.6124A>G	p.Asn2042Asp	24.2	Damaging	Possible Damaging	ACMG: VUS (PM2,BP1)	5.69	Ovarian Cancer, Brain Cancer, Schizophreni
chr4	1,87E+08	C	G	Hom	*FAT1*	Missense variant	ENST00000441802.7 c.213G>C	p.Arg71Ser	23	Damaging	Benign	ACMG:VUS (PM2)	4.87	Myasthenic Syndrome, Congenital, Nephrotic Syndrom,
chr1	11247950	C	T	Hom	*MTOR*	Missense variant	ENST00000361445.9 c.985G>A	p.Ala329Thr	21.6	Tolerated	Deleterious	ACMG:Benign (BP6,BS1,BS2)	5. 91	Renal Cell Carcinoma, Papillary, Smith-Kingsmore Syndrome, Cebalid Syndrom
chr3	142503377	C	G	Hom	*ATR*	Missense variant	ENST00000350721.9 c.5273G>C	p.Gly1758Ala	27.2	Damaging	Deleterious	ACMG: VUS (PM2,PP3)	5.34	Cutaneous Telangiectasia and Cancer Syndrome, Familial, Seckel Syndrome, Nijmegen Breakage Syndrome, Ataxia-Telangiectasia

Heterozigot Varyantlar

Chr	Position	Ref Base	Alt Base	Zygosity	Gene	Sequence_ Ontology	cDNA_ change	Protein_ Change	CADD Phred	SIFT	Polyphen	ACMG/ClinVar	GERP++	OMIM/HPO/ Genecard
16	2110971	C	T	Het	*PKD1*	stop_gained	ENST00000262304.9 c.4196G>A	p.Trp1399Ter	35	-	-	ACMG: Likely Patojenik (PVS1,PM2)	-6.06	autosomal dominant polycystic kidney disease
9	1,37E+08	C	T	Het	*NOTCH1*	Missense Variant	ENST00000651671.1 c.2929G>A	p.Gly977Arg	27.2	Damaging	Damaging	rs1240954845 ACMG: VUS-LP (PM2,PP2,PP3)	4.5	familial thoracic aortic aneurysm and aortic dissection, T-cell acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, and head and neck squamous cell carcinoma

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-140 Referans Numarası: 508

AKUT EPİGLOTTİT TABLOSU İLE BAŞVURUP AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI ALAN ADOLESAN OLGU

İlknur Akansu[1], Şebnem Yılmaz[2], Özlem Tüfekçi[2], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen kanseridir. Hastalığa ait yakınma ve bulgular hafiften, ağıra geniş bir yelpazede görülebilmekte; hastalar solukluk, halsizlik, eklem/kemik ağıları, ateş yüksekliği, kanama gibi sık rastlanan yakınmaların yanında daha nadir ve hayatı tehdit eden klinik tablolarla da başvurabilmektedir. Burada adolesan çağda akut epiglottit tablosu ile başvuran akut lenfoblastik lösemi olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: On altı yaş erkek hasta, yedi gün süren ateş yüksekliği, halsizlik, son üç gündür eklenen boğaz ağrısı ve yutma güçlüğü yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Son on gündür yaklaşık üç kilogramlık vücut ağırlığı kaybı ifade edildi. Fizik muayenede; ciltte soluk görünüm, boyun hareketlerinde kısıtlılık ve hepatomegali mevcuttu. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı 0,7x10^9/L hemoglobin 6,9 g/dl, trombosit sayısı 30x10^9/L saptandı, periferik yaymada atipik hücre izlendi. Boyun BT görüntülemesinde; epiglot sağ yarısı belirgin kalın olup ödem ile uyumlu raporlandı. Fleksible endoskopi bakısında epiglot sağ yarısı ve sağ aritenoid hiperemik ve ödemli izlendi, sağ aritenoid üzerinde beyaz renkli enfektif görünümlü plak görüldü. Akut epiglotit tanısı alan hastanın pansitopeni tablosuna yönelik yapılan kemik iliği aspirasyonunda %97 lenfoblast görüldü, akım sitometirk inceleme B-öncül ALL ile uyumlu geldi. Akut epiglottite yönelik geniş spektrumlu antibiyoterapi olarak piperasilin tazobaktam verildi, klinik bulgularda gerileme olması üzerine dört gün sonra AIEOP-BFM ALL 2017 protokolüne göre ALL'ye yönelik kemoterapi başlandı. Bir hafta sonra yapılan laringeal bakıda lokal inflamasyon bulgularında belirgin regresyon izlendi. Olgunun indüksiyon kemoterapisinin ardından remisyon sağlanmış olup konsolidasyon tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Epiglottit supraglottik bölgenin inflamasyonu ile karakterize bir klinik tablodur. Çocukluk çağında hızlı gelişen hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle hayati tehdit eden, nadir görülen bir durumdur. Etiyolojide en sık enfeksiyöz etkenlere bağlı olarak gelişmektedir (Hemofilus influenza tip B); çocukluk çağı aşılamaları ile son yıllarda görülme sıklığı giderek azalmıştır fakat aşı yapılmayan ve immun yetmezliği olan çocuklarda risk artmıştır. Öte yandan epiglottitin enfeksiyöz olmayan nedenleri arasında lenfoproliferatif hastalıklar ve kemik iliği veya solid organ transplantasyonu sonrası görülen graft versus host hastalığı gibi nedenler de yer almaktadır. Olgumuzda akut epiglottitin, mevcut muayene ve görüntüleme bulguları ile, ALL'nin neden olduğu sekonder immün yetmezlik zemininde geliştiği düşünülmüştür.

Sonuç: Akut epiglottit günümüzde nadir görülen bir enfeksiyon olmasına rağmen akut lösemiler gibi immün yetmezliğe neden olan durumlarda da gelişebileceği unutulmamalı hayatı tehdit edici bu klinik durumda en kısa sürede uygun tedavi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, akut epiglottit

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-141 Referans Numarası: 509

EDİNSEL FAKTÖR V EKSİKLİĞİ TANILI HASTA SPONTAN KORONER ARTER DİSEKSİYONU VE HEMOFİLİ PROFİLAKSİSİ

Serkan Ünal[1], Mustafa Yaşan[1]

[1]Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Edinsel faktör v eksikliği(eF5E) oldukça nadir bir koagulasyon bozukluğudur. Orta ya da şiddetli kanamalar ile prezente olur. Bu kanamalar sıklıkla invaziv cerrahi müdaheleler sonrası ya da mukozal kanamalar şeklinde karşımıza çıkar. Owren hastalığı olarak da bilinir. PT ve aPTT uzundur ve düşük plazma faktör v seviyeleri ile tanı kesinleştirilir. Kalıtsal ve kazanılmış formları birbirinden karışım testleri ile ayırılır. Kazanılmış hastalıkta karışım testi ile PT ve aPTT'de düzelme beklenmez. Biz burada eF5E tanılı bir hastada, spontan koroner arter diseksiyonunun yönetimi ve ardından ikili antiaggregan kullanması gereken hastada, hemofili profilaksisi uygulanması ile ilgili deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: 59 yaşında kadın hasta ani başlayan göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti ile acil servise başvurdu. Elektrokardiyografide anterior derivasyonlarda ST elevasyonu görülmesi üzerine hasta acil koroner anjiografi işlemine alındı. İşlemden hemen önce, hastada F5E olduğu öğrenildi. Bu nedenle hastaya anjiografi işlemi brakial yolla gerçekleştirildi. İşlemde LAD'de orta kesimlerden distale kadar diseksiyon hattı izlendi ve bu hat boyunca diseksiyon flebi ile ilişkili %99 stenoz saptanarak hastaya ikili anti-aggregan tedavi başlanması kararı alındı. Hastanın yaklaşık 8 seneden beri ayda bir kere taze donmuş plazma (TPD) ile profilaksi aldığı öğrenildi fakat yeni gelişen bu klinik durum ve hastanın ikili antiaggregan kullanma zorunluğu ve geçmişte 2 kere intrakranial kanama ve batın içi spontan kanama öyküsü, bu profilaksi şemasının güncellenmesine neden oldu. Hastaya haftada bir kere 3 ünite TDP ile profilaksi gerçekleştirilmesine karar verildi. Birinci ay koroner BT-anjiografi işleminde sol ön inen koroner arterde diseksiyon izlenmedi ve distale kadar akım pantent olarak saptandı. Hasta yaklaşık 6 aydan beri ikili antiagregan tedavi kullanmakta olup ilk 2 ay, haftada bir sıklıkla gerçekleştirilen profilaksi işlemi 2 haftada bir olacak şekilde düzenlenmiş olup süre içinde hiç bir kanama bulgusu olmadan sağlıklı bir şekilde takip edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç: eF5E her ne kadar çok nadir bir hastalık olsa da, kardiyak problemlerin eşlik ettiği, yönetimi zor durumlar ile karşılaşılabilir. Hastaların eski kanama öyküleri ve profilaksi sıklıkları göz önüne alınarak mutlaka güncel profilaksi şemaları oluşturulmalı ve kanama açısından yakın takipte tutulmaları, kanama semptomları konusunda bilgilendirilmeleri gerekir. Bilinen koagulasyon bozukluğu olan hastaların invaziv müdahale ihtiyacı doğurabilecek problemler ile acil servislere sıklıka başvuru yaptığı göz önünde bulundurulusa, uygun profilaktik yöntemler ile hastalar cerrahi ve invaz işlemlere daha güvenli bir şekilde hazırlanabilir.

Öncelikli olarak haftalık profilaksi şeması uyguladığımız bu hastada, aktif kanama bulgusunun olmaması ve aralıklı faktör v düzeyi ölçümleri, PT ve aPTT ölçümleri ile profilaksi sıklığını iki haftada bir olacak şekilde güncellemiş bulunmaktayız. Sonuç olarak, kişiselleştirilmiş profilaksi yönetimleri ve yakın takip ile bu hasta grubunda, antiaggregan ve anti-koagulan tedaviler güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: faktör v, kanama, koroner arter, diseksiyon

Kaynaklar

1. Factor V Deficiency Katarzyna M. Stoj 1, Joanna Pierro 2 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Mar 19.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-142 Referans Numarası: 403

GEÇ RELAPS SAÇAKLI HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSU: OLGU SUNUMU

Ahmet Doğan[1], Abdi İbrahim Sönmez[2], Vahap Okan[2]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Saçaklı hücreli lösemi (HCL) nadir rastlanan, splenomegali ve pansitopeni ile karakterize, klonal B hücreli hematolojik hastalıktır. HCL, tüm lösemilerin %2 gibi az bir kısmını oluşturur (1). HCL olgularının %90'ında ilk tanı anında veya hastalığın seyrinde genellikle masif olan splenomegali ile karşılaşılır. Günümüzde HCL tedavisinde pürin analogları tercih edilmektedir. Tedavide kladribin gibi nükleozid analoglarının yanı sıra splenektomi, interferon-α, rituksimab, fludarabin gibi ajanlar kullanılmaktadır (2). Nüks durumunda tedavi planı tanıdan nükse kadar geçen sürenin iki yıldan uzun olup olmamasına göre değişiklik göstermektedir (3) Burada sizlere iki yıldan sonra nüks olan bir HCL hastamızı sunmak istedik.

Olgu: Kırk yaşında erkek hasta Aralık 2017'de dış merkezde saptanan pansitopeni nedenli polikliniğimize başvurduğunda yapılan kan yayması değerlendirmesinde pansitopeni ile uyumlu olduğu görüldü ve batın ultrasonunda 21.5 cm splenomegalisi saptandı. Hastaya kemik iliği biyopsisi yapılarak gönderilen akım sitometrisinde CD19, CD5, CD20, CD22, CD103 ve CD25 pozitif saptandı. Patoloji bölümü ile iletişime geçilerek anneksin ve TRAP boyama istendi. Anneksin ve TRAP pozitif boyanan hastaya HCL tanısı ile Kladribin 0,09mg/kg/gün 7 günlük tedavi Ocak 2018'de başlandı. Hastanın takiplerinde yaklaşık bir ay içerisinde nötropenisi düzeldi. Mayıs 2018'de kemik iliği değerlendirilmesinde remisyonda olan hastanın ultrasonunda dalak 13 cm'e geriledi. 2022 Ocak'ta B semptomları, karında şişlik şikayetleri olan hastanın bisitopenisi olması üzerine nüks şüphesi ile kemik iliği biyopsi planlandı. Batın USG istenen hastanın USG sonucunda: 18 cm splenomegali, 18 cm hepatomegali saptandı. Akım sitometrisinde CD19, CD20, CD22, CD79b, CD103 ve CD25 pozitif saptandı. Biyopsi sonucu nüks ile uyumlu olan hastanın plt: 75000/mm^3 nötrofil: 890/mm^3 olması nedeniyle tedavi planlandı. Kırk sekiz ay sonra nüks görülen hastaya kladrabin ve rituksimab tedavisi planlandı. Hastaya Nisan 2022'de kladrabin ve rituksimab tedavisi eş zamanlı başlandı. Derin nötropenisi olan ve yaklaşık 1 ayı aşan nötropeni süresi sonrasında değerleri düzelen hasta taburcu edildi. Temmuz 2022 de kemik iliği değerlendirilmesi yapıldı. Kemik iliği değerlendirilmesinde akım sitometrisi normal ve biyopsi sonucu remisyonda olan hasta tarafımızca takip edilmektedir.

Sonuç: HCL tedavisinde kladrabin yüksek etkinliğine rağmen nüksle karşılaşılabilir. Bu durumda kladrabin tedavisi tekrar uygulanabileceği gibi, pentostatin, interferon-α, splenektomi, rituximab ve BL22 immünotoksin alternatif tedavilerdir (2, 4). Burada kladrabin yanında rituksimab eş zamanlı başladığımız 3 ayı aşan süre sonundaki yanıt değerlendirilmesinde remisyonda olan ve takiplerine devam ettiğimiz hastamızdan sizlere sunarak literatüre katkı sağlamak istedik.

Anahtar kelimeler: Saçaklı hücreli lösemi, nüks, kladribin, rituksimab

Kaynaklar

1. Maitre E, Cornet E, Troussard X. Hairy cell leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2019 Dec;94(12):1413-1422.
2. Paillassa J, Troussard X. Biology and Treatment of Hairy Cell Leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2020 Apr 30;21(6):44.
3. Grever MR, Abdel-Wahab O et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017 Feb 2;129(5):553-560.
4. Troussard X, Maitre E, Paillassa J. Hairy cell leukemia: What are the best treatment options for relapsed or refractory patients? Bull Cancer. 2021 Jul-Aug;108(7-8):771-778.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-143 Referans Numarası: 510

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA TEK MERKEZ MOLNUPİRAVİR DENEYİMİ

Hayrunnisa Albayrak[1], Merve Gökçen Polat[1], Emel Merve Yenihayat[1], Haşim Atakan Erol[1], Ayfer Gedük[1], Özgür Mehtap[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut solunum sendromu coronavirus-2 (SARS CoV-2)'nin etken olduğu COVID-19 pandemisi tüm dünyada çok ciddi mortalite ve morbidite sebebi olmuştur (1,2). Bu süreçten en fazla kronik hastalığı olanlar özellikle de immünsuprese hastalar etkilenmiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda primer hastalığın oluşturduğu immünsupresyonun yanında tedavilerin yol açtığı miyelosupresyon ve lenfopeni de enfeksiyona yatkınlığa yol açar(3,4). SARS-COV 2 virüsün ortalama bulaş süresi 10 gün, solunum örneklerinde viral RNA tespit süresi ortalama 18 gündür. İmmün sistemi baskılanmış, viral yükü fazla olan hastalarda bu sürenin daha uzun olabileceği görülmüştür. COVID PCR pozitifliği uzayan hastaların tedavilerinde aksama ve gecikmeler yaşanmaktadır.

Molnupiravir, SARS-CoV-2'ye karşı aktif olan oral, küçük moleküllü bir antiviral ön ilaçtır. Viral replikasyonu önleyerek viral klirensi hızlandırır (5). Biz de kliniğimizde takipli olup COVID-19 enfeksiyonu sürecinde molnupiravir kullanan hastalarımızı değerlendirdik.

Bulgu: Ocak 2022- Ağustos 2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde hematolojik bir malignite ile takip edilip, COVID-19 PCR pozitif saptanan ve molnupiravir 2x800mg, 5 gün süre ile kullanan 16 hasta mevcuttu. Hastalardan 9 tanesi erkek, 7 tanesi kadın idi. Hastaların medyan yaşı 62 (22-88) idi. 9 hasta yatarak, 7 hasta ayaktan tedavi aldı. Takipler sırasında 2 hasta COVID-19 dışı sebeplerden olmak üzere toplam 5 hasta öldü. Molnupiravir başladıktan sonra ortalama COVID PCR negatifleşme süresi 14 (5-38) gündü. Hastaların hiç birinde ilaca bağlı yan etkiye rastlanmadı. Hayatta olan hastaların hematolojik malignileriyle ilgili takip ve tedavileri devam etmektedir.

Sonuç ve Tartışma: Aşı, Covid-19'dan hastaneye yatış ve ölüm risklerini azaltmak için mevcut en önemli tıbbi müdahale, ancak semptomların başlamasından kısa bir süre sonra erken tedavinin de etkili olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde başlanan molnupravir hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmakta, viral klirensi hızlandırmaktadır. Bu da hastaların mevcut hematolojik malignileriyle ilgili tedavilerinde aksamayı en aza indirmektedir.

Anahtar kelimeler: COVİD-19, molnupiravir, hematoloji, malignite

Kaynaklar

1. Guan W, Ni Z, Yu Hu, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl JMed. 2020;382:1708–20.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020. https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30079 -5.
3. Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. CID: 2020;XX(XX):1–11.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395:1033–34.
5. Hurt AC, Wheatley AK. Neutralizing antibody therapeutics for COVID-19. Viruses 2021;13:628-628.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-144 Referans Numarası: 206

SOĞUK TİP OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ VE RASLANTISAL OLARAK RENAL HÜCRELİ KARSİNOM SAPTANAN BİR OLGU

Hüseyin Döngelli[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

Amaç: Soğuk aglütinin hastalığı kazanılmış bir hemolitik anemi türü olmakla birlikte herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedirler. Hastalığın şiddeti, hemoliz miktarı hastadan hastaya değişmekle çoğu hasta asemptomatik seyretmekte ve rutin olarak alınan tam kan sayımında saptanan anemi ile tanı almaktadır. Literatürde primer ve sekonder olarak sınıflandırılmakta olup altta yatan bir neden bulunamayanlar primer olarak isimlendirilmektedir. Bizim bu olgumuzda soğuk aglütinin tanısı konulduktan sonra sekonder nedenler araştırılırken rastlantısal olarak böbrek hücreli karsinom saptanan bir hastayı sunacağız.

Olgu: 60 yaşında erkek,1 ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği dönemde yapılan tam kan sayımında anemi saptanması üzerine tahlil edildiği ama başvurduğu birden fazla merkezdeki farklı laboratuvarlardaki birbiri ile uyuşmayan hemogram sonuçları olması hasebiyle tarafımıza başvurdu.

Sistemik sorgulamasında ÜSYE sonrasın başlayan hafif bir halsizlik dışında başka bir yakınması yoktu. Hasta 10 yıldır hipertansiyon, diabetus melliutus tip 2 ve inaktif hbv taşıyıcılığı için takipli olup halihazırda metformin, amlodis ve losartan kullanmaktaydı. 50 paket yılı sigara öyküsü olan olgu nadiren alkol kullandığını belirtti. Soy geçmişinde abisinin akciğer kanseri tanısı olması dışında bir özellik yok.

Hastanın fizik muayenesinde solukluk Reynaud, acrosiyanoz, dijital ülserasyon, livedo retikülaris ya da soğuğun tetiklediği herhangi bir bulgu yoktu. Hastanın ilk başvurusunda yapılan tetkiklerdeki rutin tam kan sayımı(Tablo 1) ve avuç içinde, hızlı bir şekilde labaratuarda çalışılan tam kan sayımı(Tablo 1) şekildeki gibiydi. B12,folat ve demir parametreleri tablodaki(Tablo 2) gibi olup nütrisyonel anemi saptanmadı. Karaciğer, böbrek,tiroid fonksiyon testlerinde,akut faz reaktalarında ve kan elektrolit düzeylerinde anormallik saptanmadı. Periferik yaymada her alanda aglütiniye olmuş eritrosit kümeleri saptandı(Resim 1). Direkt Coombs testi(Cd3+), soğuk aglütininler pozitif saptanan hastanın kiryoglobin tesiti,ANA negatif sonuçlandı. LDH,bilirubin ve haptoglobilin seviyeleri de normal sınırlardaydı. Sekonder nedenler için araştırılan hastadan boyun ve torakoabdominal tomografi istendi; sağ böbrek üst polde 2cm kitle haricinde patolojik bulgu saptanmadı. Sonrasında çekilen abdominal MR'da kitlenin RCC ile uyumlu bulunması üzerine hastaya cerrahiye yönlendirildi.

Mikoplazma antikor igg ve igm pozitif saptanması üzerine mikoplazma enfesiyonu sonrası orataya çıkan soğuk aglütinin hastalığı tanısı konuldu. Aktif hemoliz bulguları ve sıcak olarak çalışılan tam kan sayımında anemisi olmayan hasta durumu hakkında bilgilendirildi ve takibe alındı.

Sonuç: Bu vakamızda bizi soğuk aglütini açısından uyaran ilk gösterge rbc ve hb arasındaki uyumsuzluk ve mchc,mcv değerlerindeki yükseklik oldu. Bu vakamızda olduğu gibi gelişen teknolojiye rağmen periferik kan yayması değerledirmenin önemi ortadadır. Her ne kadar bizim vakamızdaki örnekte saptanan böbrek kitlesi ile sağuk aglütinin hastalığı arasında bağ olmasa bile, soğuk aglütinin hastalığı gibi kazanılmış hastalıklarda altta yatan nedenin araştırılmasını önemi vurgulanmış oldu.

Anahtar kelimeler: Soguk aglutinin Hastalığı, Renal Hücreli Karsinom, Mikoplazma Pnömoni

Tablo 1. (Tam Kan Sayımı Rutin)

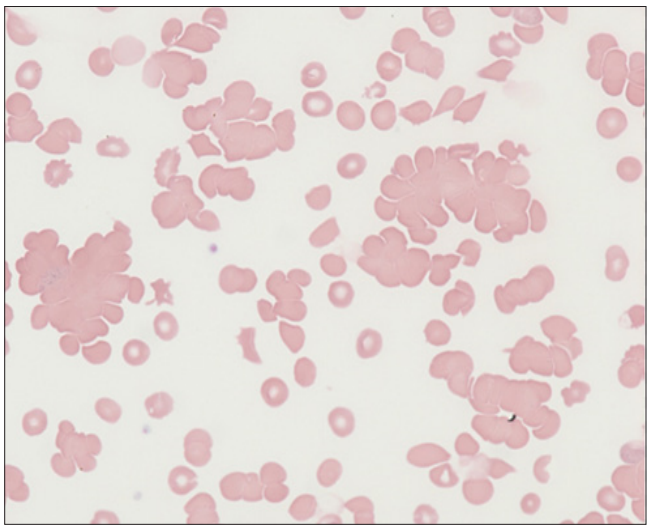
WBC	3.7	10*3/uL	4	10,3
NEU%	65.5	%	41	73
LYM%	24.1	%	19,4	44,9
MONO%	7.1	%	5,1	10,9
BASO%	0.8	%	0,3	1,5
EOS%	2.5	%	0,9	6
NEU#	2.4	10*3/uL	2,1	6,1
LYM#	0.9	10*3/uL	1,3	3,5
MONO#	0.3	10*3/uL	0,3	0,9
EOS#	0.1	10*3/uL	0	0,5
BASO#	0.0	10*3/uL	0	0,2
* RBC	1.86	10*6/uL	4	5,77
* HGB	15.0	g/dL	13,5	17,5
HCT	20.9	%	41	53
MCV	112.4	fL	80,7	95,5
MCH	80.8	pg	27,2	33,5
MCHC	71.9	g/dL	32,7	35,6
RDW	14.5	%	11,8	14,3
PLT	272	10*3/uL	156	373
MPV	9.2	fL	6,9	10,8
PCT	0.251	%	0.20	0.36
RET %	1.05	%	0,52	3,53
RET #	0.0196	10*6/uL	0,02	0,16

Tablo 2 (Tam Kan Sayımı Sıcak)

WBC	6.2	10*3/uL	4	10,3
NEU%	73.2	%	41	73
LYM%	16.4	%	19,4	44,9
MONO%	7.4	%	5,1	10,9
BASO%	0.8	%	0,3	1,5
EOS%	2.2	%	0,9	6
NEU#	4.6	10*3/uL	2,1	6,1
LYM#	1.0	10*3/uL	1,3	3,5
MONO#	0.5	10*3/uL	0,3	0,9
EOS#	0.1	10*3/uL	0	0,5
BASO#	0.0	10*3/uL	0	0,2
* RBC	4.73	10*6/uL	4	5,77
* HGB	14.5	g/dL	13,5	17,5
HCT	41.9	%	41	53
MCV	88.6	fL	80,7	95,5
MCH	30.7	pg	27,2	33,5
MCHC	34.7	g/dL	32,7	35,6
RDW	13.6	%	11,8	14,3
PLT	298	10*3/uL	156	373
MPV	8.4	fL	6,9	10,8
PCT	0.249	%	0.20	0.36

Tablo 3

Demir	131	ug/dL	70	180
Demir Bağlama	256	ug/dL	250	450
Total Demir Bağlama Kapasitesi	387	ug/dL	155	355
Transferin STR	33,85			
* TSH	1.69	m[IU]/L	0,38	5,33
fT4 (Serbest T4)	0.95	ng/dL	0,5	1,51
Ferritin	35.8	ng/mL	23,9	336,2
Folik Asit	7.17	ng/mL	3,1	19,9
B12 Vitamini	1144	pg/mL	126,5	505



Resim 1

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-145 Referans Numarası: 511

KANLI GÖZYAŞI (HEMOLAKRİ) İLE BAŞVURAN ADOLESAN BİR KIZ OLGU

Ayşen Hazal Buran[2], Özlem Tüfekçi[1], Şebnem Yılmaz[1], Hale Ören[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Hemolakri, kanlı gözyaşı olarak da bilinen ve gözlerden kan gelmesi olarak tanımlanan tıbbi bir durumdur. Hemolakri nedenleri arasında göz enfeksiyonları, travma, kanama bozuklukları, konjunktival kapiller hemanjioma, konjunktival telenjiektazi, göz ve lakrimal kanal maligniteleri, hipertansiyon, hipertiroidizm, retrograd epistaksis ve endometriozis sayılabilir. Altta yatan bir neden bulunamadığında durum idiyopatik hemolakri olarak tanımlanır.

Olgu: On üç yaşındaki kız hasta kliniğimize sol gözden spontan akmakta olan kanlı gözyaşı yakınması ile geldi. Sol göz lakrimal karünkül lokalizasyonunda ve çevresinde basınç hissi sonrası spontan olarak kanlı gözyaşının aktığı, eş zamanlı burun kanaması veya baş ağrısı gibi ek yakınmanın olmadığı, yakınmanın bir ay önce başladığı, gün aşırı günde bir kez tekrarladığı öğrenildi. Kanama endişe yaratıyordu ancak bunun dışında günlük hayatını etkilemiyordu. Gözlerde akıntı, kızarıklık, bulanık görme gibi başka bir bulgusu yoktu olgu birimimize göz hastalıkları kliniğince yönlendirilmişti. Göz muayenesinde görme kapasitesi tam, bilateral ön segmentler doğal, fundus açık, retina doğal ve yumuşak izlenmiş ve yabancı cisim veya enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştı.

Hastanın adetinin düzenli olduğu, 5-6 gün süreli ve normal miktarda olduğu, gözden kanamanın adet görmesi ile senkronize olmadığı, daha önce yapılan diş çekiminde kanamasının olmadığı öğrenildi. Travma öyküsü ve ilaç kullanımı yoktu. Ailede kanama diyatezi tariflenen birey bulunmuyordu.

Fizik muayenede genel durumu iyiydi ve kan basıncı dahil vital bulguları normaldi.

Sol göz lakrimal karünkülden başlayan kanama izleniyordu (Resim 1). Diğer tüm sistemik muayene bulguları normaldi.

Olgunun laboratuvar incelemesinde tam kan sayımında ılımlı mikrositik anemisi vardı, trombosit sayısı normaldi. Periferik kan yaymasında trombositler normal morfolojide, bol ve kümeliydi. Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen düzeyi normaldi. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normaldi. ANA ve anti-dsDNA negatifti. Faktör XIII düzeyi normal saptandı.

Poliklinik kontrolleri sırasında tekrarlanan ölçümlerde arteriyel hipertansiyon saptanmadı.

Bilgisayarlı beyin tomografisi, orbita, yüz/maksilla manyetik rezonans görüntülemede orbital veya lakrimal yer kaplayıcı oluşum görülmedi.

Göz hastalıkları tarafından ek olarak dakrioendoskopi açısından değerlendirilme planı olan hastamız mevcut durumda idiyopatik tek taraflı hemolakri tanısıyla takip edilmektedir.

Tartışma: Hemolakri nadir görülen bir antitedir. Hemolakri ile başvuran tüm hastalar, hemorajinin organik nedenlerini ve kaynaklarını araştırmak için kapsamlı bir oküler ve sistemik değerlendirme yapılmalıdır. Sistemik hastalık açısından (hematolojik bozukluklar, pıhtılaşma bozuklukları, hipertansiyon) ve varfarin/aspirin benzeri ilaç kullanımı açısından ayrıntılı öykü ve inceleme gereklidir.

Oküler veya sistemik nedenler olmadığında, etiyolojiyi 'bilinmeyen' veya 'idiyopatik' olarak etiketlemeden önce psikiyatrik hastalıklar ve endometriozis de dışlanmalıdır.

İdiyopatik hemolakri altta yatan neden yokken görülen kanlı gözyaşı durumudur. İdiyopatik hemolakri iyi huylu ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.

Baş ağrısı ve epistaksis hemolakrili hastalarda eşlik eden yakınmalar arasında en sık görülenlerdir.

Hemolakride izlem ve tedavi altta yatan primer nedene yönelik olmalı ve olgular mutlaka multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hemolakri, kanlı gözyaşı



Resim 1. Hemolakri (Kanlı gözyaşı)

Erişkin Akut Lösemiler

P-146 Referans Numarası: 142

AKUT MİYELOİD VE LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA DİYABETES MELLİTUS'UN PROGNOSTİK DEĞERİ: TEK MERKEZ ÇALIŞMA

İstemi Serin[1], Sema Yumrutepe[2], Osman Yokuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Amaç: Akut miyeloid losemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL), kan veya kemik iliğinde, miyeloblast/lenfoblast birikimine neden olan agresif klonal myeloid/lenfoid bir neoplazidir. AML/ALL'de indüksiyon tedavisini takiben tam yanıt oranı ile total sağ kalım arasında ve tam yanıt başarısını etkileyen faktörlerle veya remisyon sonrası tedaviyi belirleyen faktörlerle hastalıksız sağ kalım arasında korelasyon vardır. Diabetes mellitus (DM), yüksek kanser riski ve malignitelerde kötü hayatta kalma sonucu ile ilişkilidir. Kronik lenfositik lösemi hastaları ile yapılan bir çalışmada, önceden var olan DM'nin değerli bir prognostik öngörücü olduğu ve yaşam beklentisinin tahmin edilmesine ve KLL için rafine edilmiş prognostik modellerin oluşturulmasına yardımcı olabileceği bulundu. Bu çalışmanın konusu AML ve ALL hastalarında önceden var olan DM'nin prognostik değerini değerlendirmek ve prognoza olumsuz etkisini kanıtlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hematoloji kliniğimizde daha önceden tetkikleri yapılmış, ilk tedavileri merkezimizde verilmiş, hastalık seyri takip

edilmiş; 95 ALL(24 kadın ve 71 erkek), 158 AML (68 kadın ve 90 erkek) tanılı hasta alınmıştır. Hastaların retrospektif olarak demografik verileri (yaş, cinsiyet) biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri (açlık kan şekeri(AKŞ), HbA1c, LDH, CRP, albümin, hemoglobin, lökosit, nötrofil, platelet) kaydedilmiş, tedavi cevabı yanıtsız, kısmi yanıt ve tam yanıt şeklinde not edilmiştir. DM tanısı olanları kaç yıldır takip edildiği, kullandığı ilaçlar hasta dosyalarından ve sağlık bakanlığı reçete-rapor sisteminden kontrol edilerek elde edilmiştir. 18 yaş altındaki hastalar, AML/ALL tanısı merkezimizde koyulmuş olmasına rağmen tedavisi dış merkezde verilmiş olanlar, AML/ALL tedavi sonrası diyabetes mellitus (DM) gelişmiş olanlar çalışma grubuna alınmamak şartıyla istatistikler tamamlandıktan sonra veriler değerlendirilip sonuçlar yazılmıştır.

Bulgular: AML grubunda, diyabeti olanlarda yaştaki yükseklik istatiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). AML grubunda tedavi yanıtı ve sağkalım açısından anlamlı sonuç elde edilemedi. ALL grubunda ise açlık kan şekerinin düşüklüğü ve yüksekliğinin sağkalıma etkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: AML hasta grubunda; daha geniş hasta sayısı ile aynı çalışma tekrarı gerekmekle birlikte diyabet ile aynı yaş grubunda görülme sıklığı nedeniyle kan şeker takibinin, ALL hasta grubunda ise açlık kan şeker hem yüksekliğinin hem de düşüklüğünün sağkalıma etkisinin anlamlı olmasının, diyabetik olmayan ya da prediyabetik hasta gruplarında kan şeker disregülasyonunun özellikle verilen tedaviler ile beraber önemini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi, diyabetes mellitus, prognoz, sağkalım

Kaynaklar

Hasserjian RP. Acute Myeloid Leukemia: Advances in Diagnosis and Classification. Int J Lab Hematol 2013; 35: 358-66. [CrossRef]

Farag SS, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. Blood. 2006 Jul 1;108(1):63-73

Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:385- 95.

Rathmann W, Giani G, Wild SH, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(10):2568– 2569.

Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ 2015;350:g7607. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g7607

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2011;94(3):311-321

Diabetes Mellitus Is Associated with Inferior Prognosis in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Propensity Score-Matched Analysis. Rui Gao, MD, PhD,1 Tian-Shuo Man, MD,2 Jin-Hua Liang, MD, PhD,2 Li Wang, MD,2 Hua-Yuan Zhu, MD, PhD,2 Wei Wu, MD, PhD,2 Lei Fan, MD, PhD,2 Jian-Yong Li, MD, PhD,2 Tao Yang, MD, PhD,1 and Wei Xu, MD, PhD2

Tablo 1. ALL grubunda sağkalım analizleri: Univariate ve multivariate analizler

	Univariate		Multivariate	
	p	HR -%95 CI HR	p	HR -%95 CI HR
Diyabet varlığı	0,255	0,634 (0,29-1,39)	-	-
WBC (Normal) (ref.)	0,151		-	-
Düşüklüğü	0,488	0,768 (0,37-1,62)	-	-
Yüksekliği	0,265	1,450 (0,76-2,79)	-	-
PLT düşüklüğü	0,129	1,713 (0,86-3,43)	-	-
CRP yüksekliği	0,005	2,223 (1,27-3,91)	0,050	1,808 (1,00-3,27)
AKŞ (Normal) (ref.)	0,004		0,034	
Düşüklüğü	0,001	14,157 (2,84-70,48)	0,010	8,594 (1,66-44,61)
Yüksekliği	0,082	1,715 (0,94-3,15)	0,231	1,457 (0,79-2,7)
Tedavi yanıtı yanıtsız olması	<0,001	3,141 (1,69-5,86)	0,009	2,416 (1,25-4,66)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-147 Referans Numarası: 272

KRONİK MYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE İMATİNİB TEDAVİSİ SONUÇLARI

Nevin Alayvaz Aslan[1], Özde Elver[1], Nil Güler[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML) Philadelphia kromozomunun oluşumu ile gelişen olgun ve olgunlaşmakta olan granülositlerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize myeloproliferatif bir neoplazidir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) keşfi ile tedavi edilebilir kronik bir hastalık haline gelmiş, yaş ve cinsiyet uyumlu normal popülasyona göre benzer sağkalım sonuçları elde edilmiştir. TKI'lerinden ilk keşfedilen imatinib ile hastaların %75'ten fazlasında tam sitogenetik yanıt elde edilebilmektedir. Bu çalışmada amacımız kliniğimizde takip edilen erişkin KML hastalarında imatinib tedavisine yanıt, yan etki gelişimi ve ikinci kuşak TKI'lerine geçiş oranlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Materyal-Metod: Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Erişkin Hematoloji kliniğinde takip edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterlerine göre kronik faz ve akselere faz kronik myeloid lösemi tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastaların tanı tarihi, tanı yaşı, ek hastalıkları, Sokal skoru, imatinib başlama tarihi, 6. Ay ve 12. Aydaki BCR-ABL IS skoru ve imatinib ilişkili gelişen yan etkiler dosya ve hastane elektronik bilgi sisteminden elde edilen veriler ile retrospektif olarak incelendi. Yanıt değerlendirme Avrupa Lösemi Ağı'nın (ELN) kriterlerine göre yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 76 KML hastasının ortanca tanı yaşı 50±12.89 (18-79), kadın/erkek oranı ise 42/34 idi. Tanı anında hastaların %94.7'si (72) kronik faz, %5.3'ü ise akselere faz KML olarak değerlendirilmişti. Sokal skoru hesaplanmış olan 67 hastanın 16'sı (%23.88) düşük risk, 37'si (%55.22) orta risk ve 14'ü (%20.9) yüksek risk grubundaydı. Hastaların %43,4'ünün en az bir komorbiditesi var iken %56.6'sının ek hastalığı yoktu. En sık saptanan ek hastalıklar incelendiğinde 7 hastada Diyabet, 6 hastada koroner arter hastalığı, 4 hastada hipertansiyon, 3 hastada kronik böbrek hastalığı, 2 hastada meme kanseri olduğu görüldü. Major moleküler yanıt (MMY) elde etme durumu incelendiğinde 6. Ay IS verileri olan 47 hastanın 29'unda (%61.7) MMY elde edilmiş iken, 12. Ay IS verileri olan 60 hastanın 43'ünde (%71.6) MMY elde edilmiş olduğu görüldü. Tedaviye uyum hastaların %88.2'sinde (n:67) gözlenirken %11.8'inde (n:9) tedaviye uyumsuzluk olduğu görüldü.

Ortanca takip süresi 98.85±59.08 (3.09-264.11) ay, imatinib ile ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS) ise 79.42±68.53 (1.12-258.96) ay olarak saptandı. Sokal risk gruplarına göre PFS değerlendirildiğinde; sırasıyla düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda PFS; 156,2±20.02 ay (%95 CI: 116.98-195.46), 132.4±16.08 ay (%95 CI:100.95-163.98) ve 51.3±17.51 (%95 CI: 16.98-85.62) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.007).

Takip süresi boyunca imatinib ilişkili yan etki 7 (%9.2) hastada saptandı. Bu yan etkiler incelendiğinde 1 hastada (%1.3) derece 3 anjioödem, 2 hastada (%2.6) derece 3, bir hastada (%1.3) ise derece 1 düzeyinde ilaç erüpsiyonu, 1 hastada (%1.3) derece 3 plevral effüzyon ve 1 hastada (%1.3) derece 3 retinal kanama gözlendi. Takipleri boyunca 33 hastada (%43.3) ikinci kuşak TKI'ne geçildiği ve bu hastaların 27'sinde (%81.8) MMY kaybı, 6'sında (%18.2) ise yan etki gelişimi nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı görüldü. 98 aylık takip sonunda 76 hastanın %53.9'unun (n:41) imatinib tedavisi ile halen major moleküler yanıtının devam ettiği görüldü.

Sonuç: KML tedavisinde imatinib ile 12. Ayda MMR yanı elde etme oranı literatürle benzer olarak %71.6 saptanmıştır. İkinci kuşak TKI'lerinin varlığında; yan etki görülme sıklığının az olması, komorbiditeleri olan hastalarda da güvenle kullanılan bir tedavi olması, Sokal skoruna göre düşük ve orta riskli olan hastalarda ilk sırada kullanıldığında uzun süreli PFS elde edilebilmesi sebebi ile imatinib, KML tedavisinde halen yerini korumaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, İmatinib, Progresyonsuz Sağkalım

Kaynaklar

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.

2. Sahin F, Saydam G, Cömert M, Uz B, Yavuz AS, Turan E, et al. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. Turk J Haematol. 2013 Dec;30(4):351-8. doi: 10.4274/tjh.2013.0151.

3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al; IRIS Investigators. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 9;376(10):917-927. doi: 10.1056/NEJMoa1609324.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-148 Referans Numarası: 353

EPSTEİN-BARR VİRUSU İLİŞKİLİ HEMOFAGOSİTİK SENDROM

Merve Karaosmanoğlu [1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu[1]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hemofagositik sendrom (HFS), sitotoksik T hücre ve NK (doğal öldürücü) hücre fonksiyonlarında bozulmayla, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimiyle gelişen ateş, sitopeni ve organomegali ile karşımıza çıkabilecek hematolojik mortal acillerden biridir. Primer HFS sıklıkla çocukluk çağında görülürken; sekonder HFS her yaşta görülebilir. Ailevi hastalık veya bilinen genetik defekt, ateş ≥ 38,5°, splenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, hiperferritinemi, solubl CD25 düzeyinin artışı, NK hücre aktivitesinin azalması/ olmaması, kemik iliği/ BOS/ organ/ lenf nodlarında hemofagositozun görülmesi ile tanıya gidilmektedir.

Olgu: 59 yaşında erkek hastanın insulin ile kontrollü tip 2 diyabetes mellitus dışında komorbiditesi yoktu. Ateş, halsizlik, bilinç bulanıklığı şikayetleri ile acil servise başvurmuştu. Fizik muayenesinde genel durum orta, oryante, koopereydi. Hafif hipotandü, taşikardik ve subfebril ateşi mevcuttu. Laboratuvarında; wbc:1700/mm^3, neu:600/mm^3, Hb:11,6 g/dl, MCV:78 fl, plt:46.000/ mm^3, AST/ ALT:129/47 U/L, ALP /GGT:679/180 U/L, LDH:714 U/L, total bilirubin:1,27 mg/dl, CRP:115 mg/dl, prokalsitonin:1,64 ng/ml, üre:48 mg/dl, kreatinin:1,16 mg/dl, albumin: 2.3 gr/dl, ANA: (-), Anti dsDNA: (-), RF:(-), CCP: (-), trigliserid:409 mg/dl, fibrinojen:377 mg/dl, ferritin:14189 ng/ml idi.

SARS-CoV19 PCR (-), Anti-HCV: (-) Anti HBs: (+) HBsAg: (-) Anti HIV: (-) Anti CMV IgM: (-); IgG:(+) HSV tip 1/2 IgG ve IgM (-), HHV 6-A DNA ve HHV 6-B DNA (-), Parvovirus B19 IgM (-); IgG (+). EBV DNA: 80. 081 kopya, IL-6: 52 pg/mL, C3,4 ve Igler normal, ESH:2 mm/saat

Karın US'de karaciğer (18 cm) ve dalak boyutu artış (14 cm), batında sıvı, toraks tomografisinde hafif perikardiyal ve sağda hafif plevral effüzyon görüldü.

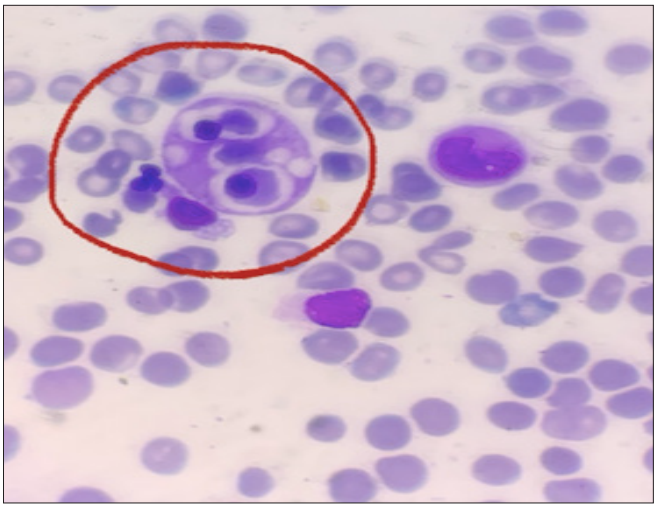
Hasta mevcut klinik ve laboratuvarı ile Romatoloji'ye danışıldı ve romatolojik sebep düşünülmedi. Sepsis ön tanısı ile hastaya piperasilin-tazobaktam başlandı. Kan kültürlerinde Klebsiella oxytoca üremesi olunca meropenem ve amikasin tedavisine geçildi. COVİD aşılaması beş ay önce yapılmıştı. Hastanın periferik yaymasında tanısal bulgu yoktu. Kemik iliği biyopsisi ve aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda yaygın hemofagositoz görüldü (Resim1, 2, 3). Olgu subfebril ateşe rağmen, hepatosplenomegali, sitopenileri, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi, kc enzim yüksekliği ve kemik iliğinde görülen yaygın hemofagositoz ile HFS olarak kabul edildi. Hastaya HLH-2004 protokolü ile deksamatazon 4 mg IV tedaviye başlandı. Bilincinde açılma oldu. Zaman zaman trombosit ve TDP desteği verildi. Sepsisi de göz önüne alınarak IVIg eklendi. Deksametazon dozu 2 mg/gün e düşüldü. Prokalsitonin düzeyi izlendi. Geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen yeterli akut faz yanıtı olmadı, etoposid verilemedi. Ateş yanıtı alındı ancak Klebsiella septisemisi nedeni ile septik şoka giren olgu yoğun bakım ünitesine transfer edildi ve kaybedildi.

Sonuç: Sekonder neden ortadan kalkmazsa, hiperinflamatuvar cevap baskılanmazsa HFS'de mortalite %80'i aşmaktadır. Hızla tedaviye başlanmalı, etyolojide EBV enfeksiyonu gözden kaçırılmamalıdır. Yetişkinlerde enfeksiyon, malignite, romatolojik hastalıklar ve immün yetmezlik sendromları yaygın nedenlerdir. 103 HFSli erişkinde yapılan bir çalışmada hazırlayıcı nedenler; 49'u hematolojik malignite, 24'ü infeksiyon (8'i EBV, 6'sı CMV, 1'i Coxsackie, 1'i HSV, 4'ü Tüberküloz, 4'ü diğer bakteriler), 14'ü otoimmün, 24'ü idiyopatik bulunmuştur. Olgumuzun genel durumu ve sepsis ile komplike olması daha ileri tetkike izin vermemiştir. Gösterebildiğimiz alternatif bir nedenin olmaması ve EBV PCR kopya sayısının yüksek olması tetikleyen faktör olarak düşünülmüştür. Kemik iliği biyopsisinde ilave patoloji olmaması, ılımlı organomegali ve lenfadenomegali yokluğu hematolojik nedenleri dışlayabilmiştir. Görüntülemelerinde solid organ kanseri görülmemiş ve romatolojik orjin yakalanmamıştır.

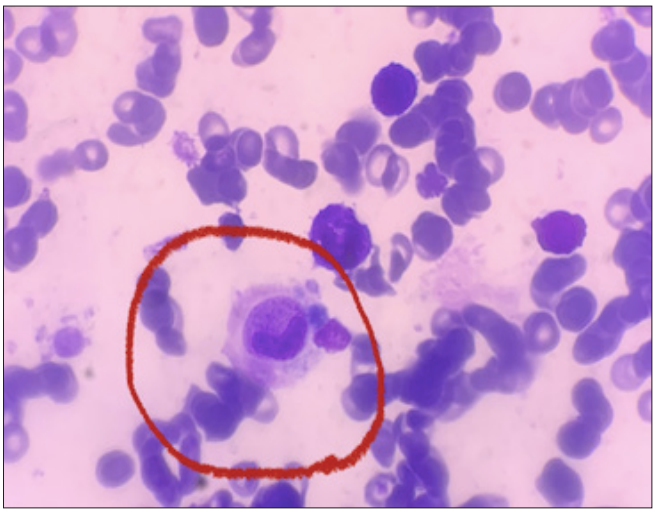
Anahtar kelimeler: Epstein-Barr virus, hemophagocytosis, fever

Kaynaklar

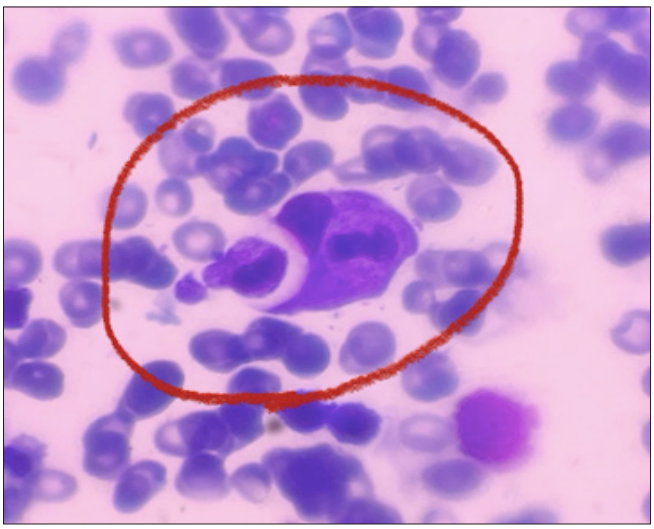
1. Jing li et al, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Clinical Analysis of 103 Adult Patients, Medicine, 2014, 93(2): 100-105.
2. Jin YK, Xie ZD, Yang S, Lu G, Shen KL. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective study of 78 pediatric cases in mainland of China. Chin Med J (Engl), 2010;123:1426–1430.



Resim 1. Kemik iliğinde hemofagositoz



Resim 2. Kemik illiğinde nötrofil fagositozu



Resim 3. Kemik iliğinde nötrofil fagosite etmeye çalışan makrofaj

■ Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz

P-150 Referans Numarası: 274

KEMİK İLİĞİ TUTULUMLU, HEMATOLOJİK MALİGNİTEYE BENZEYEN, HÜCRESEL KANNİBALİZMİN EŞLİK ETTİĞİ METASTATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖR VAKASI

Veysel Erol[1], Nevin Alayvaz Aslan[1], Nil Güler[1], Erhan Uğurlu[2]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Giriş: Hücresel kannibalizm (HK), tümör hücrelerinin düşük pH'da, kötü nutrisyonel şartlar altında ve hipoksik ortamda çevre doku hücrelerini ya da kanser hücrelerini fagosite ederek hayatta kalmalarını sağlayan aktivitedir (1).

Hematoksilen ve eozin boyalı preparatlarda ileri teknik gerektirmeden değerlendirilebilmektedir. HK varlığı, metastatik olguların oldukça agresif seyirli olacağına işaret etmektedir (2).

Mevcut literatür tarandığında vakamız, nöroendokrin tümör metastazında HK'nın gösterildiği ilk vakadır (3).

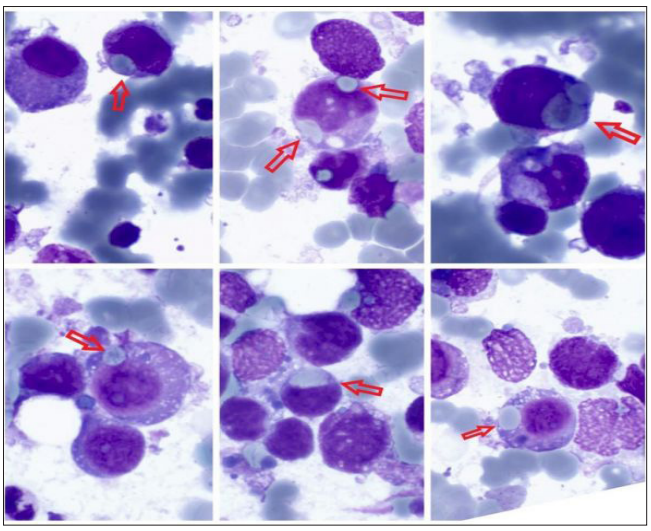
Olgu: Genel durum bozukluğu ve saturasyon düşüklüğü nedeniyle pulmonoloji yoğun bakımda interne edilen, anemi ve trombositopeni nedeniyle tarafımıza danışılan 77 yaşında erkek hastanın medikal özgeçmişinde interstisyel akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve 11 yıl önce koroner arter bypass cerrahi girişimi mevcuttu. Hastanın ilk değerlendirmesinde bilateral akciğerlerde dinlemekle ral dışında lenfadenopati, splenomegali ve solid organ patolojisine ait başka bir fizik muayene bulgusu saptanmadı. Toraks ve batın bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde sol hiler bölgede 3 cm kitle bulgusu, bilateral mediastinal 3 cm lenfadenopati, yaygın amfizematöz akciğer bulguları, sol ventrikül apeksinde trombüs ve karaciğerde çok sayıda metastaz ile uyumlu hipodens alanlar saptanmış, laboratuvar bulguları ise WBC:7250 K/uL NEU:5890 K/uL HGB:11,3 g/dl PLT:36000 K/uL AST:38 mg/L ALT:17 mg/L LDH:6198 U/L CRP:82 mg/L APTT:20,6 sn, INR:1,23, D-dimer:24790 mg/L, fibrinojen:150 mg/dl olarak sonuçlandı. Trombositopeni etyolojisine yönelik yapılan Toxoplazma Ig M, CMV Ig M, EBV Ig M, brucella tüp aglutinasyon tetkiklerinin, vitamin b12, folik asit düzeylerinin normal çıkması ve periferik yayma bulgularında yaygın displazi bulguları ve myeloid öncüllerin görülmesi üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi + aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesinde kemik iliği selülaritesini tamamen baskılayan, yüksek nükleositoplazmik oranlı, vakuollü, blastik karakterde çok sayıda hücre ve bu hücrelerin başta eritrositler olmak üzere birçok hücreyi fagosite ettiği görüldü. Hastanın kemik iliği aspirasyonuyla ilgili görseller, Resim-1'de gösterilmiştir. Flow sitometri sonucunun hematolojik maligniteyle uyumlu gelmemesi üzerine hastanın solid orgran tümörüne yönelik tanısal testlerine devam edildi. Takip eden günlerde BPAP altında solunum sıkıntısında artış olması üzerine hasta entübe edildi, entübasyon sonrası arrest gelişti ve CPR'a yanıt vermemesi üzerine hasta yatışının 11. gününde kaybedildi. Hastanın kliniğinin çok agresif seyretmesi nedeniyle, kemik iliği biyopsi sonucu hastanın vefatı sonrasına yetişti ve malign nöroendokrin tümör metastazı olarak raporlandı.

Sonuç: Kemik iliği solid organ metastazları meme, akciğer, serviks, kolon, mide ve karaciğer kanserlerinde sık görülürken malign nöroendokrin tümör metastazları daha nadir görülmektedir. Açıklanamayan sitopeni varlığında mutlaka kemik iliği değerlendirilmesi gerekmektedir. Kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesinde selüler kannibalizm varlığı tedaviye dirençli hastalığın ve agresif seyrin göstergesidir.

Anahtar kelimeler: Metastaz, kemik iliği, kannibalizm

Kaynaklar

1. Fais S. Cannibalism: Away to feed on metastatic tumors. Cancer-Lett 2007;258:155-64)
2. Lugini L, Matarrese P, Tinari A, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Gentile M, Luciani F, Parmiani G, Rivoltini L, et al: Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. Cancer Res 66: 3629-3638, 2006.
3. Durgan J and Florey O: Cancer cell cannibalism: Multiple triggers emerge for entosis. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 1865: 831-841, 2018)



Resim 1.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-151 Referans Numarası: 513

ÇOK ENDER BİR OLGU: MULTİPLE OSTEOLİTİK KEMİK LEZYONU İLE PREZENTE OLAN ERİŞKİN B-ALL OLGUSU

Nurcan Alhan[1], Sertaç Vurğun[1], Ece Vural[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Vaka Sunumu: 34 yaşında sistemik hastalığı olmayan erkek hasta, yaklaşık 10 aydır aralıklı olan atipik göğüs kafesi ve sırt ağrısı yakınması ile hastanemize başvurdu. Ağrısının NSAİİ ile tamamen geçtiğini,son 6 ayda 1-2 kez acile başvuracak kadar şiddetli ağrı olduğunu belirtti. Ateş, istemsiz kilo kaybı gibi semptomları yoktu. Torax BT de incelemesinde multiple litik kemik lezyonu saptanması üzerine Hematoloji polikliniğine refere edildi. Fizik muayenede lenfadenopati, organomegali saptanamayan hastanın, laboratuar incelemesinde anemi(hb:9, mcv:78 ferritin: 259) dışında anormal bulgu saptanmadı.LDH, kreatinin, kalsiyum, D vitamini, PTH düzeyleri normal aralıklarda olup, serum ve idrar İFEdemonoklonal bant gösterilmedi. Serum serbest hafif zincir seviyeleri normal saptandı. Spinal MR ve PET CT de tüm kemik yapılarda milimetrik litik hipermetabolik lezyonlar izlendi ve tüm vücut kemiklerinde kemik iliğinde yaygın heterojen artmış aktivite tutulumları saptandı. PTH, 25OH Vit D, Ca/P normal saptanan hastaya yapılan Kemik iliği yaymasında ; kemik iliği hücreselliğinin %20 'sini içeren blast hücreleri gözlendi. Flow sitometri analizi B-lenfoblastik lösemiile uyumlu ve kemik iliği patolojisi Diffüz intertrabeküler karakterde Pax 5, CD10, CD34, TdT pozitif, CD20, CD5, MPO negatif lenfoblastik hücre infiltrasyonu içeren hipersellüler kemik iliği olarak raporlandı. ALL FISH panelde %40 oranında kromozom 1, 4, 6, 8,10,11,12,13,19,21,22 'de tetrazomi,kromozom 9, 17 de ise trizomi saptandı. Kemik iliği kromozom analizi henüz sonuçlanmadı. DFCI indüksiyon kemoterapisiverilen hastamızınD14 Kİkontrolü 08.09.2022 de yapıldı, remisyonda izlendi.Multiple Litik Kemik Lezyonları:Litik lezyonlar hematolojik açıdan sıklıkla Myelomile ilişkilendirilsede ; enfeksiyöz endokrinolojik sebepler-depo hastalıkları ve diğer malignitelerde akıldan çıkarılmamalıdır.Örn:WM,Lösemi/Lenfoma,organ maligniteleri, LHH, Osteomyelit, hiperparatiroidizm ve Enfeksiyonlar (TBC,Sarkoidoz, Leishmania).

Tartışma: Pediatrik popülasyonda kemik tutulumu ve çoklu osteolitik lezyonlar ile seyreden akut lenfoblastik lösemi yaygın olarak bildirilmiştir. (2, 4) Literatürde yaygın litik lezyonlar ile başvuran erişkin hasta sayısı oldukça azdır. (5-7) Genellikle erişkin ALL tanısı alan hastalarda hiperkalsemi saptanmış, ancak bizim vakamızda PTH, D vitamini ve serum kalsiyum düzeyi ve PTHrP sonucu normal aralıklarda saptandı. (4,5,6(8) Bazı çalışmalarda PTHrP yüksekliğineeşlik edenhiperkalsemi bildirilmiştir(6, 7) ALL'de osteolitik kemik lezyonlarının altında yatan mekanizmalariyibilinmemektedir. Malignitenin neden olduğu osteolitik lezyonlar, tümörün doğrudan invazyonu yoluyla lokal kemik yıkımıyla veya PTHrP, IL-3, IL-6 ve TNF alfa gibi inflamatuarsitokinler yoluyla artan osteoklastik aktiviteye bağlı olarak hiperkalsemi tablosu ile oluşmaktadır. Bunlar arasında, B-ALL

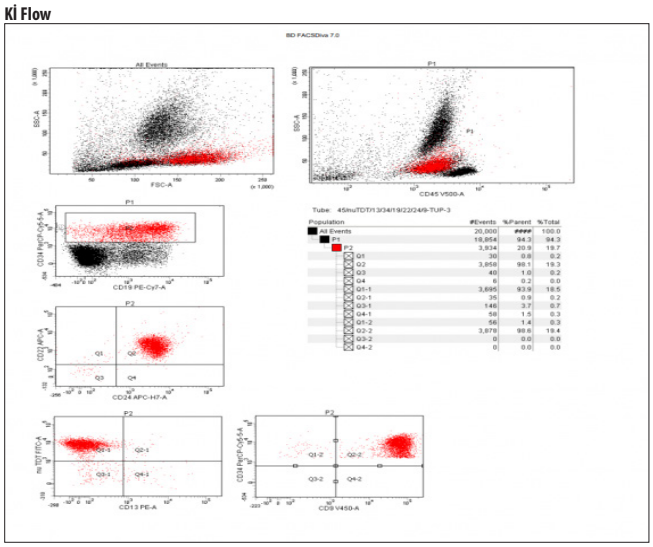
lenfoblastları tarafından PTHrP üretimi, osteolitik lezyonların ana nedeni olarak kabul edilmiştir (9) Özellikle PTHrP, ALL'de hiperkalseminin en yaygın nedenlerinden biridir. Shimonodan ve arkadaşları (10) ALL'deki yüksek PTHrP düzeyinin sık relaps ve kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak bizim olgumuzda PTHrP sonucu normal saptanmıştır. ALL'deki osteolitik lezyonların prognostik etkisi belirsizliğini koruyor.Steroidlere daha iyi yanıt verme nedeniyle osteolitik lezyonları olan ALL'li pediatrik hastalarda sağkalımın arttığını bildiren birkaç çalışma olmasına rağmen(4, 5) yetişkinlerle ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Bizim olgumuzda PTHrP sonucu normal olup,diğer hümoral faktörlerin seviyesini çalışamadığımız için hastamızda kesin mekanizmayı araştıramadık. Hastamızın uzun süreli sırt ve göğüs kafesi ağrısı ile başvurması, fizik muayenede lenfadenopati organomegali olmaması, B semptomları yokluğu, laboratuvar tetkiklerinde anemi dışında patolojik bulgu bulunmaması ancak yaygın litik lezyonların varlığı ile nadir bir vakadır.

Anahtar kelimeler: ALL, osteolitik kemik lezyonu

Kaynaklar

1. Abbas AA, Husain AH, Abdelaal MA, Albaz NM, Yousef AA, Fryer CJ. Acute lymphoblastic leukemia presenting with extensive skeletal lesions and bone marrow necrosis. Medical and pediatric oncology. 2001;37(1):64-6.
2. Maman E, Steinberg DM, Stark B, Izraeli S, Wientroub S. Acute lymphoblastic leukemia in children: correlation of musculoskeletal manifestations and immunophenotypes. Journal of children's orthopaedics. 2007;1(1):63-8.
3. derneği th. akut lenfoblastik lösemi tanı ve tedavi klavuzu2018. 22 p.
4. Heinrich SD, Gallagher D, Warrior R, Phelan K, George VT, MacEwen GD. The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. Journal of pediatric orthopedics. 1994;14(1):105-11.
5. Angsubhakorn N, Suvannasankha A. Acute lymphoblastic leukaemia with osteolytic bone lesions: diagnostic dilemma. 2018;2018.
6. Granacher NCP, Berneman ZN, Schroyens W, Van de Velde ALR, Verlinden A, Gadisseur APA. Adult acute precursor B-cell lymphoblastic leukemia presenting as hypercalcemia and osteolytic bone lesions. Experimental hematology & oncology. 2017;6:9.

Kİ Flow



Spinal MR



PET CT görüntüsü



Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-152 Referans Numarası: 143

DEMİR ALERJİSİNDE HIZLI VE GÜVENİLİR BİR DESENSİTİZASYON PROTOKOLÜ: OLGU SERİSİ

Seda Mersin[1], Merve Erkoç[1]

[1]*Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji, Gaziantep*

Demir eksikliği yaygın görülen bir beslenme bozukluğu olup replasman için birçok demir formülasyonları mevcuttur (1). Demir alerjisi olan hastalarda tedavi aksamakta, genel olarak preperat değişimi önerilmekte olup, yine de hastalarda tekrarlayan alerjik reaksiyonlar olmaktadır. Farklı mekanizmalarla alerjik reaksiyon gelişen hastalarda demir alerjisi tanısı koymak zordur ancak desensitizasyon ile demir replasmanı güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir (2,3). Biz de hızlı ve başarılı ferrik karboksimaltoz desensitizasyonu yaptığımız olgu serimizi, farkındalık oluşturmak açısından sunmak istedik.

Hastanemiz hematoloji polikliniğinde değerlendirilerek, demir replasman tedavisi önerilen ve demir alerjisiiçin alerji polikliniğimize yönlendirilen 5 olgu değerlendirildi. 4 kadın 1 erkek hastanın yaş ortancası 42 (min-max: 33-82) olarak hesaplandı. Tüm hastalarda daha önceden demir preperatları ile 1 s içerisinde alerjik reaksiyon öyküsü mevcuttu ancak cilt prick ve intradermal testleri negatifti.

Hastaların genel sağlık durumları değerlendirilerek, yazılı onamları alınarak desensitizasyon işlemine başlandı. 1. hastanın montelukast tedavisi ile 5. hastanın setirizin tedavisine devam edildi, bunun dışında hastalara ek premedikasyon uygulanmadı. Ferrik karboksimaltoz FDA onayında belirtildiği üzere serum fizyolojik içinde 2-4 mg/ml dilüsyonlarda stabilitesini korumaktadır (4). Belirtilen bu dozların üzerinde bir stok solüsyonu (5mg/ml dilüsyon)hazırlanarak iv infüzyonla kademeli doz artımı ile uygulandı. Hastalarımızın tümünde desensitizasyon şekilde verilen ferrik karboksimaltoz infüzyonu sırasında alerjik reaksiyon gözlenmedi.

Literatürde hem oral hem de parenteral demir preperatları için farklı desensitizasyon protokolleri mevcuttur (5-7). Bu protokoller 3,5 veya 6 saat gibi uzun sürelerde tamamlanmaktadır. 6 basamaklı protokolümüz ile premedikasyon gerekmeden; başarılı ve güvenilir bir şekilde ve daha hızlı (toplamda 165 dk) desensitizasyon yaptık. Hastalarımızda alerjik reaksiyon veya yan etki gözlenmedi. Standart demir replasmanını tolere edemeyen demir alerjisi olan hastalarda desensitizasyon seçeneği açısından farkındalık oluşturmak amacıyla sunduk.

Anahtar kelimeler: demir, alerji, ferrik karboksimaltoz, desensitizasyon, anafilaksi

Kaynaklar

1. Kassebaum, N. J., Jasrasaria, R., Naghavi, M., Wulf, S. K., Johns, N., Lozano, R.,... & Murray, C. J. (2014). A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 123(5), 615-624.
2. Mulder, M. B., van den Hoek, H. L., Birnie, E., van Tilburg, A. J., & Westerman, E. M. (2019). Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer®) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject®). A single center, cohort study. British Journal of Clinical Pharmacology, 85(2), 385-392.
3. Castells, M. (2009). Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunology and allergy clinics of North America, 29(3), 585-606.
4. INJECTAFER® (ferric carboxymaltose injection). US prescribing information. 2013. ww.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203565s000l
5. Di Girolamo, A., Albanesi, M., Loconte, F., Di Bona, D., Caiaffa, M. F., & Macchia, L. (2020). Desensitization in Iron Product Allergy. Acta Haematologica, 143(5), 496-499.
6. Gümüşburun, R., Görgülü, B., Açıkgöz, Ş. A., Aydın, Ö., Çelik, G. E., & Bavbek, S. (2020). Successful Rapid Drug Desensitization to Ferric Carboxymaltose in Four Patients. Asthma Allergy Immunology, 18(1), 47-50.
7. Montandon SV, Fajt ML, Petrov AA. A safe and novel desensitization protocol with ferric carboxymaltose to treat iron deficiency anemia. Curr Drug Saf 2016;11(2):145-8.

Tablo 1. Desensitizasyon protokolü

Basamak	Konsantrasyon (mg/ml)	İnfüzyon hızı (ml/s)	İnfüzyon süresi (dk)	Doz (mg)	Kümülatif doz (mg)
1	5	1	15	1,25	1,25
2	5	2	15	2,5	3,75
3	5	4	15	5	8,75
4	5	8	15	10	18,75
5	5	16	15	20	38,75
6	5	59	90	442,5	481,25

Tablo 2. Olguların özellikleri

Hasta	*Yaş*	*Cinsiyet*	*Ek hastalık*	*Kullanılan ilaç*	*Uygulama yolu*	*Reaksiyon zamanı*	*Reaksiyon şekli*
1	33	K	astım	ferrik hidroksit sükroz	iv	ilk 1 s	nefes darlığı ve kızarıklık
2	42	K	-	ferrik hidroksit sükroz	iv	ilk 1 s	nefes darlığı ve çarpıntı
3	41	K	-	demir (II) glisinsulfat	po	ilk 1 s	nefes darlığı, mide bulantısı, kaşıntı
4	82	E	mide ca	Ferrik karboksimaltoz	iv	ilk 1 s	kaşıntı kızarıklık
5	48	K	ürtiker, talasemi taşıyıcı	Ferrik karboksimaltoz	iv	ilk 1 s	nefes darlığı, kaşıntı, kızarıklık, baş dönmesi

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-153 Referans Numarası: 328

RELAPS / REFRAKTER AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İNOTUZUMAB OZOGAMİSİN TEDAVİSİ VE KOMPLİKASYONLARI

Hatice Fırat Başaranoğlu[1], Aydan Akdeniz[1]

[1]Mersin Üniversitesi Hastanesi

Giriş

Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi ve lenfoblastik lenfoma,B ve T lenfoid progenitörlerden ortaya çıkan genetik olarak heterojen lenfoid neoplazmaların bir ailesini oluşturur.Tanı morfolojik,immünofenotipik ve genetik özelliklere dayanır.[1]

İnotuzumab ozogamisin

Toksik yüklerin B hücreli lenfoma/lösemi hücrelerine hedefli olarak verilmesi için hücresel adezyonda görev alan CD22'nin epitopu kullanılarak çoklu antikor-ilaç konjugatları geliştirilmiştir.Bu sınıfta en dikkate değer olanı calicheamicin'e bağlı bir insan anti-CD22 antikorundan oluşan inotuzumab ozogamisindir.[3] INO-VATE çalışması,relaps/refrakter B-ALL'li yetişkinler inotuzumab SYK ile randomize edildi.Median yaşı 35 olan bu çalışmada 59 hasta'nın 46 hastası (%78) yanıt verdi, 35'i (%59) tam yanıt verdi.Derece 3-4 toksik etkiler arasında uzamış trombositopeni(%81),enfeksiyonlar(%73) ve hiperbilirubinemi (%14) yer aldı.9 hastada (%15) VOD gelişti. Ayıca inotuzumab,SYK'den daha üstün OS ve PFS'ye sahipti. [4]

Olgular

Olgu - 1: 37 yaşında erkek hasta,miyalji ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde pansitopenik olduğu,periferik yaymasında blast hakimiyetinin olması üzerine kemik iliği biyopsisi(KİB) kararı verildi.Biyopsi sonucunda %70-80 blastik hücre izlendi.Hastanın KİB'den yapılan flowsitometri ile immunfenotipleme çalışması sonrasında CD 19,cCD79a,CD20 ve yüzey IgM'in pozitif,SIT-IgM ve TdT nin negatif olması nedeniyle Mature B ALL önplanda düşünüldü.Bu sebeple Hyper-CVAD(A kolu) ve ritüksimab tedavi başlandı.Kontrollerinde remisyon lehine yorumlandı.1 ay sonra görme bulanıklığı şikayeti ile başvurdu.Fizik muayenede sol gözde dışa bakış kısıtlılığı görüldü.Serebral ve orbital MRI normal sınırlarda değerlendirildi.Lomber ponksiyonda aselüler sitoloji izlendi. Nüks ALL lehine değerlendirilen hastaya FLAG+Asparajinaz tedavisi ile MTX+Deksametazon+Sitarabin intratekal olarak uygulandı.Klinik remisyon görülen hasta 1 ay sonra kontrole çağrıldı.Bu süreçte diplopi şikayeti nüks eden hastanın sitolojik ve radyolojik MSS tutulumu lehine bulgusu olmayıp hastaya Hyper-CVAD(B kolu) uygulandı.Klinik yanıt olmaması üzerine 2.kür FLAG tedavisi uygulandı.Tutulumu devam eden hastanın tanısının 3.ayında orbital BT'sinde sol göz retrolaminar bölgede,optik sinir lateralinde lenfositik infiltrasyon izlendi.Hastaya radyasyon tedavisi ve inotuzumab tedavisi başlandı.Tedavinin 5.gününde metabolik asidoz ,hiperürisemi,hiperkalsemi,laktik asit dehidrogenaz yüksekliği,kreatinin yüksekliği,karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği,assit ve anüri görüldü.Bu durum akut böbrek yetmezliği ve tümör lizis sendromu lehine değerlendirildi.Acil diyalize alınan hastada satürasyon düşüklüğü,bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine yoğun bakıma yatışı yapıldı.Pansitopeni tablosu devam eden hasta yoğun bakımda takip edilmektedir.

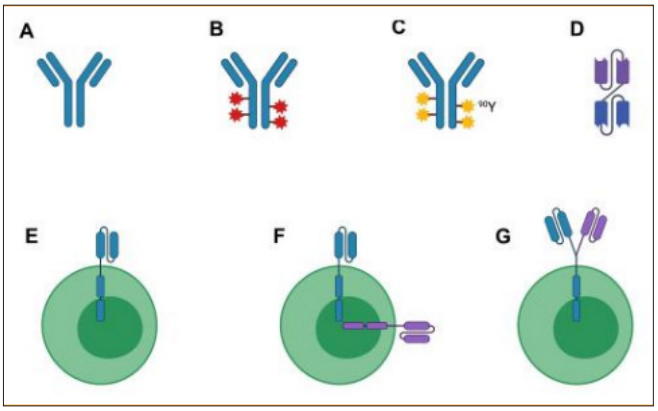
Olgu – 2: 34 yaşında erkek hasta,miyalji ve halsizlik şikâyeti ile başvurdu. Hastanın hemogramının pansitopenik olduğu,periferik yaymasında hipoplazik hücreler,atipik lenfosit olması üzerine KİB kararı verildi.Biyopside diffüz blast infiltrasyonu görüldü.Bulgular ile Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lenfoma/ Lösemi öntanısı konuldu.Hastanın KİB'den yapılan immunfenotipleme çalışması %MRD= 0.20 olarak bulunmuştur.Bunun üzerine hastaya 4 kür Hyper CVAD A ve B kolu eş zamanlı MTX+Deksametazon+Sitarabin intratekal olarak uygulandı.Tedavi sonrası kemik iliği biyopsisi refrakter olan hastaya FLAG-IDA tedavisi uygun görüldü. Yine refrakter olan hastaya 2 kür inotuzumab + L-asparajinaz tedavisi başlandı.Hastanın pansitopensi devam ederken hiperkoagulabite veya organ yetmezliği görülmedi.

Sonuç: Refrakter ALL hastalarında tedavi ilişkili komplikasyonlar sık görülebilmektedir.Bunlar pansitopeniden multiorgan yetmezliğine kadar geniş spektrumdur.Her iki olgumuzda da tedavinin etkin taraflarını görsek de inotuzumab için yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: inotuzumab ozogamisin, CD-22, ALL

Kaynaklar

1. Onciu, Mihaela. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology/oncology clinics of North America, 2009, 23.4: 655-674.
2. Cesano, Alessandra; GAYKO, Urte. CD22 as a target of passive immunotherapy. In: Seminars in oncology. WB Saunders, 2003. p. 253-257.
3. Kantarjian, Hagop M., et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine, 2016, 375.8: 740-753.
4. Kantarjian, Hagop M., et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer, 2019, 125.14: 2474-2487.



Şekil 1. B hücreli malignitelerde CD22'yi hedefleyen mevcut eğilimleri gösteren basitleştirilmiş şema(A) Çıplak antikorlar; (B) Antikor-ilaç konjugatı; (C) Radyoimmünokonjugat; (D) Bispesifik antikor/bispesifik T-hücresi angaje edicisi; (E) Kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücresi; (F)BispesifikCAR-Thücresi;(G)TandembispesifikCAR-Thücresi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-155 Referans Numarası: 408

PRİMER AMİLOİDOZ TANILI HASTADA DARATUMOMAB ETKİNLİĞİ

Selda Kahraman[1], Evren Özdemir[1]

[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Sistemik amiloid hafif zincir (AL) amiloidozu, erişkinleri etkileyen nadir bir plazma hücre hastalığıdır. AL amiloidozu, çözünmeyen amiloid fibrillerinin doku ve organlarda birikmesiyle karakterize edilir ve ilerleyici organ hasarına neden olur. Etkilenen organlar en sık kalp, böbrek, karaciğer, yumuşak dokular ve sinir sistemidir.

Hematolojik yanıtın derinliği, AL amiloidozunda organ yanıtı ve total sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Hızlı ve derin hematolojik yanıtları indükleyen antiplazma hücre rejimleri, organ işlev bozukluğunu iyileştirebilir ve total sağ kalımı artırabilir.

Daratumumab, klonal plazma hücrelerinde eksprese edilen CD38'i hedefleyen doğrudan tümör üzerinde immünomodülatör etki mekanizmasına sahip olan insan immünoglobulin Gκ (IgGκ) monoklonal antikorudur.. AL amiloidozlu hastaları özellikle ilgilendiren kardiyak veya renal toksisitesinin olmamasıdır.

Bizde burada, multi organ tutulumu olan Daratumamab-siklofosfamid-bortezomib-deksametazon (Dara-VCD) tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli yapılan AL-Amiloidozlu hastayı sunuyoruz.

Vaka; 52 yaşında kadın hasta, yoğun kusma sonrası sol göz kapağında ekimoz, ağız içinde kanama, bacaklarda ekimozlar, çene altında şişlik olan hasta değerlendirildi.

FB da; 48.7 kg, 162 cm, TA 80/50 mmhg, Sağ-sol submandibuler alanda 4x3 cm çaplı kitlesel lezyon, SS-CVS olağan, hsm yok, dilde büyüme, sol üst göz kapağında geniş ekimoz

Hastanın yapılan tetkiklerinde 24 saatlik idrar protein. 762 mg/24 saat, LDH 189 U/L, AST. 13 U/L, ALT. 7 U/L, T. prot. 6.46 mg/dl, alb. 3.43 mg/dl, CA. 9.83 mg/dl, CRP 25.85 mg/L, LDH 189 U/L, Ig A. 1465 mg/dl, Ig G. 345 mg/dl, Ig M. 51 mg/dl, kappa serbest hafif zincir. 1.64 mg/dl, lambda serbest hafif zincir. 13.6 mg, BNP. 691 ng/L,serum immunfiksasyonda (SIF) Ig A lambda monoklonal band, idrar immunfiksasyonda (IIF)lambda hafif zincir monoklonal band izlendi.

KI aspirasyonunda %15, kemik iliği biyopsisinde lambda pozitif %10-15 oranında plazma hücre artışı saptandı. Amiloid A proteini negatif idi.

PET-CT de patolojik aktivite artışı saptanmadı.

Hastanın tetkiklerinin yapıldığı dönemde ileus tablosu gelişti ve hasta acil operasyona alınarak kısmi kolektomi işlemi uygulandı.Kolektomi materyali patolojisi; muskuler tabakada ve serozal alanda amiloid birikimi mevcut olup,. histokimyasal incelemede kongo red ve kristal viole ile amiloid materyal pozitif boyanmıştır. İmmunohistokimyasal incelemede Amiloid AA negatif saptanmıştır, söz konusu amiloid birikimi AL amiloidoz olarak değerlendirildi.

Boyun usg ne MR da her 2 submandibuler glanda diffüz volüm artışı izlendi.

Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlar normal, Sol ventrikül evre 1 diyastolik disfonksiyon, miyokard dokusunda yer yer fokal parlaklık artışı tutulum olarak değerlendirildi.

AL tip amiloidoz olarak değerlendirilen hastaya VCD tedavisi başlandı. 2 kürlük kullanım sonunda hastanın submandibuler alandaki şişliklerde ve dil büyüklüğünde azalma saptanmadı. Verilen tedaviye yanıtsız olarak değerlendirilerek endikasyon dışı kullanım onamı ile tedaviye Daratumomab 16 mg/kg IV eklendi. Tetrasiklin 100 mg/haftada 3 gün verildi. 2 kür kullanım sonrası dilde kısmi gerileme izlendi. 4 kür Dara- VCD tedavisi verildi. Yapılan değerlendirmede, Ig A. 41 mg/dl, Ig G. 363 mg/dl, Ig M. 45 mg/dl, lambda serbest hafif zincir. 0.88 mg/dl, kappa serbest hafif zincir. 0.39 mg/dl,Sıf VE IIF da monoklonal band izlenmedi. KI aspirasyon ve biyopside plazma hücre artışı saptanmadı.

Hastadan G-CSF ile 5.1.106/kg CD34 içeren kök hücre toplandı ve yüksek doz melfelan sonrası otolog kök hücre nakli yapıldı. 13. gün nötrofil,,15. gün trombosit engraftmanı oldu, hasta naklin 18. günü taburcu edildi.

Hasta şu anda nakil sonrası 6. ayda tam yanıtlı olarak tedavisiz izlemdedir.

Sonuç olarak, primer amiloidoz tanılı hastalarda hedefe yönelik tedavilerin erken başlanması tedavi yanıtı ve sağ kalımı belirleyen önemli faktörlerden biridir ve daratumomab tedaviye daha erken eklenmelidir.

Anahtar kelimeler: AL amiloidoz, Daratumomab

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-156 Referans Numarası: 516

BACAK VE İMPLANT OLMADAN MEME TUTULUMUYLA PREZENTE OLAN SİSTEMİK ALK POZİTİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA

Elif Sakcı[1], Simge Erdem[1], Berk Andaç[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), nadir bir Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tipidir (1). Büyük, pleomorfik klasik Hodgkin lenfomada rastlanılan çok çekirdekli geniş sitoplazmalı hücreler ve daha küçük bazofilik monomorfik iki tip tümör hücre tipi ile lenf düğümünün sinüs ve perivasküler invazyonuyla tanınır. İmmunohistolojik CD30 ve ALK tespiti önemlidir. ABHL'da sıklıkla bir tirozin kinaz ALK'nin aberan yapılanmış haline füzyon gen ürünü olarak rastlanır ve ALK-pozitif ABHL olarak isimlendirilir. ALK-pozitif ABHL sıklıkla 30'lu yaşlara kadar ve erkeklerde çoğunlukla ileri evrede ve B belirtileri ile ortaya çıkar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflamasında sistemik tutulumlu ABHL'yi ALK pozitif veya negatif olarak ayrılmıştır. (2) Lenf düğümü dışı en sık deri, kemik, yumuşak doku, akciğer, karaciğer, dalak ve kemik iliği tutulumu gözlenir. Ayrıca primer derinin ABHL'sı ve meme implantı zemininde gelişen ALK negatif ABHL tanımlanmıştır. (3,4,5)

Olgu: 19 yaşında kadın hasta; 2 ay önce düşme sonrası sol dizde ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişmesi nedeniyle değerlendirilmiş. Ultrasonografik görüntülemede popliteal bölgede basıya sebep olan 8cm boyutunda hematom direne edilmiş. Drenaj sonrası tibia üst sınırında yumuşak doku kitlesi olduğu belirlenip biyopsi alınmış. Histolojinin HDL ile uyumlu bulunması nedeniyle kliniğimize sevk edilen hastada lenfoma evrelemesi ve biyopsi örneğinin ileri incelemesi yapıldı.

PET-BT ile sağ meme orta hatta, sağ akciğer üst lob ana bronş önünde, sol ana, internal ve eksternal iliak.arter önü lenf düğümleri, sol uyluk iç kesim, sol popliteal bölgede tutulum saptandı. Lenf bezi dışı tutulum popliteal bölge ve memede mevcuttu. Meme ultrasonografi ile görüntülendi. Sağ meme orta hatta 22x14x24mm'lik lezyondan biyopsi örneği alındı. Hem popliteal bölge hem de meme histolojisi CD20 negatif, CD2 fokal, CD8 kısmen, CD7 yaygın, CD30, MUM-1, ALK-1 ve Ki-67 proliferasyon indeksi %80 pozitifliğiyle ABHL ile uyumlu bulundu. Kemik iliği biyopsisinde tutulum saptanmadı.

Ekstranodal meme ve yumuşak doku tutulumlu ALK pozitif sistemik ABHL tanısıyla CHOP protokolü başlandı. Üç kür sonra ara kontrolde sol tibia kas grupları içindeki lezyonda tama yakın diğer bölgelerde tam metabolik yanıt elde edildiği belirlendi. Tedavi 6 kür sonrası bulky bölgeye radyoterapi ile pekiştirildi.

Tartışma ve Sonuçlar: Hastamızda primer sistemik ALK pozitif ABHL nadir bir tutulum dokusu meme ve bacakta kas dahil yumuşak doku tutulumu ile birlikte idi. Meme lenfoması ekstranodal lenfomaların %3'ünü oluşturur. Öncelikle sistemik hastalığın parçası olarak tutulum gözlenir. Sıklıkla, B hücre kökenlidir. Meme tümörleri içerisinde nadirdir (%0.5). 2016 DSÖ sınıflamasında implant ilişkili ABHL primer ve ALK negatif olarak tanımlanmıştır. Meme implantı olmayan hastalarda ortaya çıkan birkaç ABHL olgusu bildirilmiştir. (6,7). Olgumuzun lenfoma ALK pozitif ve implant zemininde gelişmemiş meme tutulumuyla ABHL olması nedeniyle sunulması uygun görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Anaplastik büyük hücreli lenfoma,ALK, ekstranodal

Kaynaklar

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L.,et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Volume 2. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France: 2017. [Google Scholar]
2. Falini B., Pileri S., Zinzani P.L., Carbone A., et al. ALK+ lymphoma: Clinico-pathological findings and outcome.Blood. 1999;93:2697–2706.
3. Stein H., Foss H.D., Durkop H., Marafioti T., Delsol G., Pulford K., Pileri S., Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lym-phoma: A review of its histopathologic, genetic, and clinical features.Blood. 2000;96:3681–3695.
4. Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B., Dittmer K.G., Shapiro D.N., Saltman D.L., Look A.T. Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma. Science.1994;263:1281–1284.

5. Xin-Rui Zhang 1,2, Pham-Ngoc Chien 2, Sun-Young Nam 2,* and Chan-Yeong Heo 1 A Review of Anaplastic Large Cell Lymphoma: Molecular Pathogenesis and Treatment, Cancers 2022 Mar 24;14(7):1650.

6. Thompson PA, Lade S, Webster H, et al. Effusion-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: time for it to be defined as a distinct clinicopathological entity. Haematologica. 2010;95:1977–9

7. Lazzeri D, Agostini T, Bocci G, Giannotti G, Fanelli G. ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma associated with breast implants: a new clinical entity.Clin Breast Cancer.2011 Oct;11(5):283–96.]

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-157 Referans Numarası: 517

DEMİR TEDAVİSİNE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ: IRIDA TANISI ALAN İKİ KARDEŞ

Yeter Düzenli Kar[1], Nilgün Eroğlu[1], Başak Göğüş[2], Muhsin Elmas[2], İbrahim Eker[1]

[1]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[2]Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Demir eksikliği anemisi; çocukluk çağında dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Nutrisyonel demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında talasemi ve diğer hemoglobinopatiler, gastrointestinal kanama nedenli kayıplar, malabsorbsiyon sendromları, kronik inflamatuar hastalıklar, sideroblastik anemi ve kurşun zehirlenmesi yer almaktadır (1). Demir eksikliği anemisi tanısı alan, oral demir tedavisine dirençli seyreden ve aile öyküsünde de oral demir tedavisine yeterli yanıt alınamadığı öğrenilen hastalarda TMPRSS6 geninde mutasyon saptanarak, bu hastalara demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi: IRIDA sendromu tanısı konulmaktadır (2). Burada; oral demir tedavisine yeterli yanıt alınamayan ve IRIDA tanısı alan yedi yaşında ve 16 yaşında iki erkek kardeş olguda tanı ve tedavi yaklaşımı sunuldu.

Olgular: Yedi yaş erkek hasta; altı yaşında iken hipokrom mikrositer anemi (Hb:7.3 g/dl, Hct: %27, MCV:62 fl, ferritin:23 ng/ml, RBC:4,420 /ul, B12:342 ng/l) saptanarak, oral demir tedavisine rağmen anemisi devam etmesi üzerine Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğine yönlendirildiği öğrenildi. Hastanın daha önce de hipokrom mikrositer anemi tanısı aldığı, oral demir başlandığı ancak yeterli yanıt alınamadığı öğrenildi. Soygeçmişinde annesinde ve abisinde de oral demir tedavisine yeterli yanıt alınamayan anemi olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 25 kg (%66 persentil), boy:129 cm (%86 persentil) idi, solukluk dışında patolojik özellik saptanmadı. Hastada talasemi (hemoglobin elektroforezinde Hb A:%96,9 Hb A2:%3,1, alfa talasemi gen mutasyonu negatif), gastrointestinal kayıplar (gaytada gizli kan negatif, Çölyak otoantikorları negatif, abdomen USG'de patolojik özellik saptanmadı), konjenital diseritropoetik anemi dışlandı. Oral demir tedavisi (6 mg/kg/gün) ile yanıt alınamayan hastaya IV demir tedavisine yanıt alındığı görüldü. Eş zamanlı olarak 16 yaş erkek kardeşinde de hipokrom mikrositer anemi (Hb: 8,5 g/dl, Hct: %31, MCV: 64.1 fl, ferritin: 22ng/ml, RBC: 4.930/ul, B12: 241.3) saptandı, fizik muayenesinde solukluk dışında patolojik özellik saptanmadı. Talasemi, gastrointestinal kayıplar, konjenital diseritropoetik anemi dışlanarak oral demir tedavisi başlandı. Oral demir tedavisine yanıt alınamayan her iki kardeşte IRIDA sendromu düşünüldü. IRIDA genetiği gönderilen yedi yaş hastada TMPRSS6 geninde c.2002 G>C p.Asp668 His homozigot mutasyon saptanarak IRIDA tanısı konuldu. Her iki hastaya 3 kez i.v. demir verildikten sonra yedi yaş olgunun Hb: 11,1g/dl, Hct: %39, MCV: 75 fl, RBC: 5,280/ul, ferritin: 379 ng/ml, 16 yaş olgunun Hb: 11.4 g/dl, Hct: %41, MCV: 74 fl, RBC: 5.540/ul, ferritin:402 ng/ml olduğu görüldü. On altı yaş hastanın IRIDA ile ilgili genetik test sonucu beklenilmektedir.

Sonuç: IRIDA sendromu; otozomal resesif geçiş gösteren, TMPRSS6 gen mutasyonunun eşlik ettiği, oral demir tedavisine yanıt vermeyip parenteral demir tedavisine kısmi yanıt gösteren hipokrom mikrositer anemi kliniği ile seyretmektedir (2,3). Olgularda genellikle orta düzeyde bir anemi (Hb:6-9 g/dl), ağır mikrositoz (MCV:45-65), düşük ya da normal ferritin seviyeleri görülmektedir (3). Yüksek doz oral demir tedavisine rağmen düzelmeyen hipokrom mikrositer anemi saptandığında, IRIDA sendromu akılda tutulmalı, hastalarda TMPRSS6 gen mutasyonu açısından genetik tetkik edilmelidir.

Anahtar kelimeler: hipokrom mikrositer anemi, IRIDA, oral demire dirençli demir eksikliği anemisi

Kaynaklar

1- Powers JM, Daniel CL, McCavit TL, et al. Deficiencies in the management of iron deficiency anemia during childhood. Pediatric Blood & Cancer. 2016;63(4):743-5.

2- Finberg, Karin E., et al. "Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)." Nature genetics 40.5 (2008): 569-571.

3- De Falco, Luigia, et al. "Novel TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA)." Human mutation 31.5 (2010): E1390-E1405.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-158 Referans Numarası: 210

SPONTAN EKİMOZ NEDENİYLE HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seda Yılmaz[1], Rafiye Çiftçiler[1], Mikail Dağ[2]

[1]Erişkin Hematoloji Bölümü, Konya Şehir Hastanesi, Konya
[2]İç Hastalıkları Kliniği, Konya Şehir Hastanesi, Konya

Giriş: Ekimoz, cilt altında kanama olup; deri ve cilt altı yapı, trombosit sayı ve fonksiyon, koagulasyon kaskadını ilgilendiren bir durumdur. Spontan ekimoz, hematoloji polikliniğine yapılan sık bir başvuru sebebidir.

Yöntem: Çalışmamıza, hematoloji polikliniğine 9/2021-8/2022 tarihleri arasında spontan ekimoz şikayeti ile başvuran toplam 119 hasta alındı. Ekimozun yerleşim yeri, kanama öyküsü, kullandıkları ilaçlar, aile öyküsü sorgulandı. Hemogram, koagulasyon parametreleri ve periferik yayma bulguları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 113 (%95) kadın cinsiyet ve 6'sı (%5) erkek cinsiyetten oluşmaktaydı. Hastaların median yaşı 30 (18-85) saptandı. Ekimoz şikayeti ile başvuran hastaların 110'unun (%92.4) ekimozu ekstremitede yer alır iken, 9 (%7.6) hastanın ekimozu gövdede yer almaktaydı. Spontan ekimoz ile başvuran hastalıkların genel özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Kanama öyküsü olan hastalar ile kanama öyküsü olmayan hastalar spontan ekimoz yeri açısından karşılaştırıldığında, kanama öyküsü olmayan hastaların 69'unun (%90.8) ekstremitede yer alıyorken, kanama öyküsü olan hastaların 41 tanesinin (%95.3) spontan ekimozları yine ekstremitede izlendi. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p: 0.36). Spontan ekimozları ekstremitede yerleşen hastalardan 29'unda (%26.4) faktör eksikliği saptanırken, gövdede yerleşen hastalardan 2 'sinde (%22.2) faktör eksikliği saptandı. Ekimozların yerleşimi ile faktör eksikliği arasındaki ilişkiye baktığımızda anlamlı fark izlenmedi (p:0.78).

Kanama öyküsü olan ile olmayan hastalar hemogram parametreleri açısından karşılaştırıldığında: her iki grup arasında fark izlenmedi. Ayrıca kanama öyküsü olan ve olmayan hastalar koagülasyon parametreleri ve faktör düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Faktör eksikliği saptanan ve saptanmayan hastalar hemogram parametreleri açısından karşılaştırıldığında; her iki grup arasında fark izlenmedi.

Kanama öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda periferik yayma özellikleri açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0.53). Faktör eksikliği olan ve olmayan hastalar periferik yayma bulgusu açısından değerlendirildiğinde her iki grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0.17).

Sonuç: Spontan ekimoz şikayeti ile başvuran hastaların çoğunluğunu, genç yaşta olan kadınlar oluşturmaktaydı. Ekimozun yerleşim yeri, hemogram ve koagülasyon parametleri genel olarak yol gösterici olmadığı saptandıysa da, gövdede ekimoz şikayeti ile başvuran hasta sayısının azlığı önemli olabilir.

Anahtar kelimeler: Ekimoz, faktör eksikliği, trombosit

Kaynaklar

1. Valente, M. J., & Abramson, N. (2006). Easy bruisability. Southern medical journal, 99(4), 366-371.

2. Rodeghiero, F., Tosetto, A., Abshire, T., Arnold, D. M., Coller, B., James, P.,... & ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. (2010). ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8(9), 2063-2065.

3. Neutze, D., & Roque, J. (2016). Clinical evaluation of bleeding and bruising in primary care. American family physician, 93(4), 279-286.

Tablo 1. Spontan ekimoz ile başvuran hastaların genel özellikleri	
Hasta sayısı (n)	119
Cinsiyet (K/E)	113 (%95)/6 (%5)
Yaş (median)	30 (18-85)
Ekimoz yeri (ekstremite/gövde)	110 (%92.4)/9 (%7.6)
Kanama öyküsü (var/yok)	43 (%36.1)/76 (%63.9)
Menstrual kanama yoğunluğu şikayeti (var/yok)	25 (%22.1)/88 (%77.9)
Diş eti kanaması (var/yok)	10 (%8.4)/109 (%91.6)
Burun kanaması (var/yok)	8 (%6.7)/111 (%93.3)
Kesi sonrası uzamış kanama (var/yok)	6 (%5)/113 (%95)
Operasyon sonrası uzamış kanama (var/yok)	5 (%4.2)/114 (%95.8)
Doğum sonrası uzamış kanama (var/yok)	4 (%3.5)/109 (%96.5)
Diş çekimi sonrası uzamış kanama (var/yok)	9 (%7.6)/110 (%92.4)
Aile öyküsü (var/yok)	4 (%3.4)/115 (%96.4)
İlaç öyküsü (var/yok)	28 (%23.5)/91 (%76.5)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-159 Referans Numarası: 520

PERİFERİK-KUTANÖZ T HÜCRELİ LENFOMADA ALIŞILMIŞIN DIŞINDA BRENTUKSİMAB VEDOTİN KULANIMI VE KLİNİK YANITI ;OLGU SUNUMU

Esra Nur Durmazer [1], Fatma Keklik Karadağ[2], Nur Akad Soyer[2], Güray Saydam[2]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Mikozis fungoides (MF), kutanöz T hücreli lenfomanın (KTHL) en yaygın şeklidir ve tipik olarak yıllar içinde yavaş ilerleyen kronik, yavaş bir klinik seyir izler(1) MF tedavileri deriye yönelik ve sistemik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Tedavi seçimi genellikle hastalığın evresine ve daha ileri hastalıkta giderek artan şekilde kullanılan sistemik tedavilerle kompartman tutulumuna bağlıdır. Kötü prognoza sahip oldukları için tedavi multiajan kemoterapi ve hematopoietik kök hücre transplantasyonunu içerir. Tedavis seçenekleri arasında brentuksimab vedotin (anti-CD30)(BV) gibi hedefe yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur.Burada asıl amacımızın otolog kök hücre nakli olan ancak OKHN'ye kadar BV ile progresyonsuz sağ kalım sağlanan tedavi planında değişikliğe gittiğimiz bir vakayı sunacağız

Olgu Sunumu: 65 yaş erkek bilinen ek hastalığı yok 4 yıl önce kaşıntı ve kulak arkasında yara şikayeti ile dermatoloji başvurusunda yapılan deri punch biyopsi ile Periferik ve Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) tanısı almış.Methotreksat tedavisi başlanmış lezyonlar kontrol altına alınamayınca beksaroten tedavisine geçilmiş.Tedavi altında cilt lezyonlarda progresyon gözlenmesi üzerine yapılan PET/BT görüntülemede sağ parotis, submandibularde yaklaşık 1 cm çapında, sol supraklavikuler ve bilateral aksillada büyüğü yaklaşık 1.5 cm boyutunda, sol inguinalde yaklaşık 1.5 cm büyüklüğünde patolojik boyuttta lenf nodları izlenmesi üzerine hasta tarafımıza yönlendirildi.Evresi T3N1-2M0(evrelIB) olarak belirlenip sistemik Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon(CHOP) rejimi planlandı.Hastanemizde tekrar deri biyopsisi yapıldı. "Büyük hücre transformasyonu gösteren follikülotropik mikozis fungoides" CD 3,4,8(+). CD 2(+) CD30(+) seyrek Ki67%50-60 olarak sonuçlandı.4 kür CHOP sonrası kontrol PET/CT'de tedaviye yanıtsız oalrak değerlendirildi.2 kür İfosfamid, gemsitabin ve vinorelbin (İGEV)rejimi planlandı.Sonrasında cilt lezyonları tamamına yakın regrese oldu.OKHN (otolog kök hücre nakli) planlanan hastaya karmustin, etoposit, sitarabin ve melfalan (BEAM) hazırlık rejimi ile mobilizasyon uygulandı.Bu dönemde OKHN 'e kadar verilmek üzere brentuksimab vedotin (ayda 1 kez) başlandı.Takipte cilt lezyonlarında belirgin regresyon görüldü.20 kür sonrası kontrol PET/CT'de tariflenen cilt lezyonlarında belirgin metabolik ve morfolojik regresyon önceki görüntülemelerde saptanan ; FDG tutulumu olan patolojik lenf nodları saptanmadı.36.kür sonrası ellerde uyuşma tarifledi sensorimotor nöropati saptandı.50 kür sonrası PET/BT'de stabil hastalık olarak değerlendirildi ve 55.kürden sonra tedavi aralığı 45 günde 1 olarak şekilde revize edildi..En son 59. Kür tedaviyi uyguladığımız hasta fizik muayene, laboratuvar ve görüntülemelerde stabil seyirde olması nedenli OKHN ön planda düşünülmeyip mevcut tedavisine devam edilmesi planlandı

Sonuç: Mikozis fungoides (MF) ve kutanöz CD30+ lenfoproliferatif bozukluklar tüm KTHL'nin %80'ini oluşturur. Hedefli tedavilerin etkisi göz önüne alındığında, CD30 gibi biyobelirteçler, yalnızca bireysel bir lenfoma vakasının teşhisi ve doğru sınıflandırılması için değil, aynı zamanda terapötik hedefleri temsil edebilecekleri için tedavi için de çok önemlidir(1). Faz 3 ALCANZA çalışmasının birincil analizine göre CD30 eksprese eden mikozis fungoidlerinde doktorun seçimine (metotreksat veya beksaroten) karşı brentuksimab vedotin ile ≥4 ay süren (ORR4; birincil son nokta) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) gösterdi(3,4).Aynı zamanda başka bir faz 2 çalışmasında <%5 CD30 ifadesi olanlarda, %5 veya daha fazla CD30 ifadesi olanlardan daha düşük bir global yanıt olasılığı saptandı(P <.005) (2,4)Sunmuş olduğumuz bu vakada OKHN'e kadar BV planlanmış olmasına karşın BV'nin sunduğu progresyonsuz sağ kalım avantajı kullanıldı ve toplamda 59 kür tedavi uygulandı ve tedavi süreci halen devam etmekte. Literatürde daha önce benzer süre ve şekilde BV kullanımına rastlanmadığı için sunmaya uygun görüldü

Anahtar kelimeler: periferik ve kutanöz T hücreli lenfomalar,brentuksimab vedotin

Kaynaklar

(1)Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):205 e1–16; quiz 21–2.

(2)Barta SK, Gong JZ, Porcu P. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL. Blood. 2019 Dec 26;134(26):2339-2345. doi: 10.1182/blood.2019001821. PMID: 31697814.

(3)Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, Whittaker S, Duvic M, Kim YH, Quaglino P, Zinzani PL, Bechter O, Eradat H, Pinter-Brown L, Akilov OE, Geskin L, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Weichenthal M, Fisher DC, Walewski J, Trotman J, Taylor K, Dalle S, Stadler R, Lisano J, Bunn V, Little M, Prince HM. Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data. Blood Adv. 2021 Dec 14;5(23):5098-5106. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004710. PMID: 34507350; PMCID: PMC9153035.

(4) Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, Rozati S, Nagpal S, Krathen M, Reddy S, Hoppe RT, Nguyen-Lin A, Weng WK, Armstrong R, Pulitzer M, Advani RH, Horwitz SM. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3750-8. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3969. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26195720; PMCID: PMC5089160.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-160 Referans Numarası: 145

KİTLESEL LEZYONLARLA LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ ZEMİNİNDE GELİŞEN LANGERHANS HÜCRELİ SARKOM

Simge Erdem[1], Elif Sakçı[1], Ceren Yazkaç[2], Gülçin Yeğen[3], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) S100 proteini ve CD1a ifadesi ve elektronmikroskopisinde Birbeck granülleri ile Langerhans hücreleri (LH) neoplazik proliferasyonu olarak tanımlanır. Langerhans hücreli sarkom (LHS) LHH progresyonu ile veya de novo olarak gelişen daha saldırgan bir LH neoplazisidir. Lenf düğümü yapısı daralır. Oval ya da iğsi çekirdekli hücreler ön plandadır. Fenotipik olarak LHH'den ayırım zordur. Ancak LH'i tanımlayan immunohistokimyasal boyamada antijenik ifade zayıf, Ki-67 proliferasyon oranı yüksektir. LHH veya LHS aynı klondan diğer hematopoetik hücre kaynaklı neoplazilerle birlikte olabilir. Zeminde süreğen inflamasyonun tetikleyici olduğu ileri sürülmüştür. Burada LHH zemininde tedavi altında gelişen sitopeni ve kitlesel lezyonlarla tanı alan LHS olgusu sunuldu.

Olgu: 44 yasında erkek hasta COVID-19 sonrası inatçı öksürük nedeniyle değerlendirildi. Bilateral yaygın nodüler akciğer lezyonları nedeniyle alınan bronkoalveolar sıvı örneklerinde akut veya kronik infeksiyon uyumlu belirteçler negatif sonuçlandı. Sol akciğer alt lob ve linguladan alınan biyopsi örneklerinde CD68, CD1a, S-100 ve langerin pozitif hücre yapısı ile LHH tanısı konuldu. Eş zamanlı alınan inguinal lenf bezi örneklemesinde de LHH ile uyumlu patoloji saptandı. Hasta taramaya alındı. PET-BT'de akciğerde nodüler lezyonlar, bilateral iliak, inguinal, femoral lenfadenomegaliler, D7 vertebra, sağ uyluk deri altı ve kas tutulumu belirlendi. Çoklu sistem birden çok bölge tutulumlu LHH tanısı ile sitozin arabinozid (100mg/m^2 5 gün/ay) tedavisi başlandı. Üç kür ile belirgin metabolik ve anatomik yanıt gözlendi. Tedavi 6 küre tamamlandı. Yinelenen PET-BT'de yeni lezyonlarla hastalık progresyonu belirlendi ve ikinci basamak tedavi

kladribine geçildi. Bu arada bası bulguları oluşturan sol inguinal lenfadenomegali bölgesine radyoterapi uygulandı. Kladribin tedavisinin 4.küründe sitopeni gelişmesi nedeniyle ilaca ara verilerek yeniden değerlendirildi. Kitlesel lezyonlarla birlikte ağır pansitopeni ve ciddi CRP artışı gelişmişti. (Resim-1,2) Kitlesel lezyon biyopsisi LHS, kemik iliği aplastik anemi ile uyumlu gözlendi (Resim-3). Pansitopenik olması dikkate alınarak antisitokin etkili miyelosupressif etkisi olmayan thalidomid steroit kombinasyonu ile konstitüsyonel belirtilerde gerileme sağlandı. BRAF V600E mutasyonu kemik iliği ve dokuda negatifti. Allogeneik kan kök hücre nakli ile hematopoez indüklenmesi, hazırlama rejimi ile tümör hücre debulking ve olası graft versus tümör etkisi hedeflenerek hastanın HLA doku grubu tayin edildi. Steroit ile kısmi hastalık kontrolü sağlandı.

Sonuç: LHS hastalarında, prognoz genellikle kötüdür, 5 yıllık genel sağkalım %15 olarak bildirilmiştir. (3) Nadir görülmesi hastalık biyolojisini anlama ve etkin tedavi geliştirilmesi önünde en büyük engeldir. Kinaz inhibitörleri ve immünoterapi ile ayrıca agresif lenfoma tedavisinden uyarlanan çeşitli sistemik tedavi rejimleri ile etkililik ileri sürülmüştür. (3,4) Hastamızda kemik iliğinin aplazik olması saldırgan sitoredüktif tedavi uygulanmasına engel oluşturmuştur.

Anahtar kelimeler: Langerhans hücreli histiyositoz, Langerhans hücreli sarkom

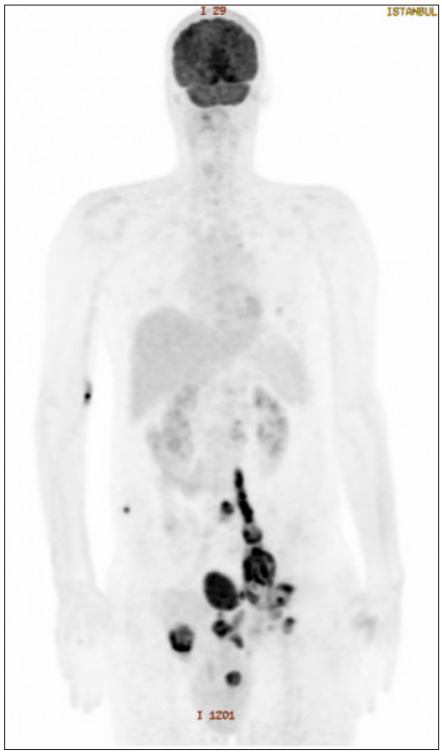
Kaynaklar

1) Tella SH, Kommalapati A, Rech KL, Go RS, Goyal G. Incidence, clinical features, and outcomes of Langerhans cell sarcoma in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(7):441-446.

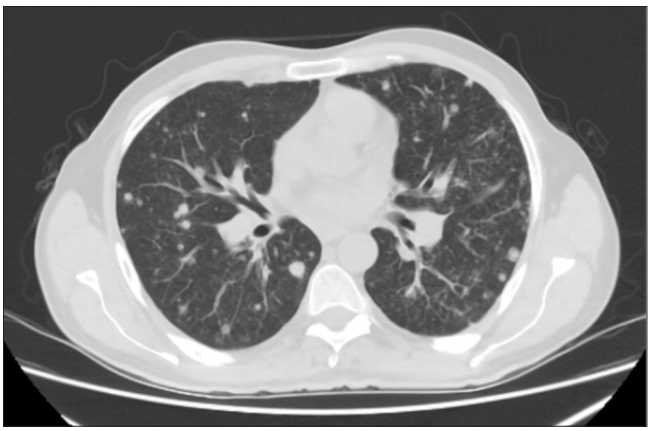
2) Yi W, Chen W-y, Yang T-x, Lan J-p, Liang W-n. Langerhans cell sarcoma arising from antecedent langerhans cell histiocytosis: A case report. Medicine. 2019;98(10):e14531.

3) Howard JE, Dwivedi RC, Masterson L, Jani P. Langerhans cell sarcoma: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2015;41(4):320-331.

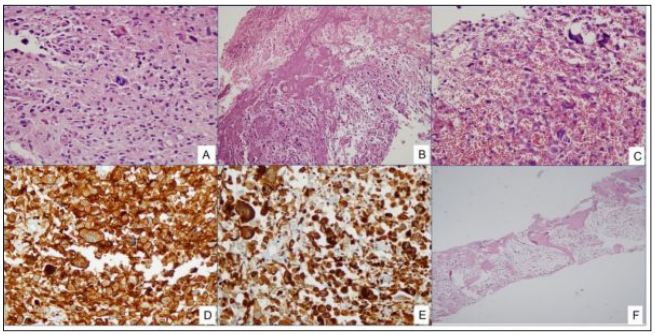
4) Alhaj Moustafa M, Jiang L, Tun HW. Langerhans cell sarcoma: the Mayo Clinic experience with an extremely rare disease. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):e19543.



Resim 1. Yeniden değerlendirme PET-BT



Resim 2. Yeniden değerlendirme Toraks BT: Yaygın nodüler görünüm



Resim 3. A-Yumuşak doku kompartmanında arada belirgin pleomorfik hücreler içeren infiltrasyon (HE, 40x). B-İnfiltrasyonda geniş nekroz alanları mevcut (HE, 20X). C- İnfiltrasyonu oluşturan hücrelerde belirgin atipi mevcut (HE, 40X). D,E- Tümörde CD1a ve Langerinpozitif. F- Kemik iliği aplastik düzeyde hiposellüler (HE, 4X)

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-161 Referans Numarası: 523

ORAK HÜCRELİ ANEMİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA ALLOJENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Funda Tekkeşin[1], Suar Çakı Kılıç[1], Begüm Şirin Koç[1], Selime Aydoğdu[1], Dilek Ece[1]

[1]SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi

Orak hücreli anemi (OHA), tüm dünyada yaklaşık 3 milyon insanı etkilediği bilinen ß-globin zincirinde mutasyon sonucunda orak hücre oluşumu ile sonuçlanan otozomal resesif bir hastalıktır. OHA, kronik hemolitik anemi, ciddi akut ve kronik ağrı, end-organ ile sonuçlanır. Erken mortalite ve belirgin morbiditesi bulunan hastalığın (median yaş 43 yıl-IQR 31,5-55 yıl) tedavisinde; erken tanı, komplikasyonların önlenmesi ve end-organ hasarının yönetilmesi vardır. Standart tedavisi hidroksiüre olmakla birlikte bu tedavinin ciddi komplikasyonları önlememesi nedeni ile hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHN) önemli bir tedavi seçeneğidir. HLA-tam uyumlu akraba içi nakillerde tüm ve hastalıksız sağkalım %90'lardadır. HLA-tam uyumlu akraba vericisi olan ve beraberinde inme veya 24 saatten uzun süren SSS ilgilendiren olay, akut göğüs sendromu ile tekrarlayan hastane yatışı olan,tekrarlayan priapizm olan,akciğer hastalığı olan,nefropatisi olan,bilateral retinopati veya majör görme bozukluğu olan,osteonekrozisi ve/veya alloimmünizasyonu olan hastalarda kök hücre nakil endikasyonu mevcuttur ve hayat kurtarıcıdır. Bu sunumda bölümümüzde allojeneik kök hücre nakli yapılmış olan üç olgumuzun tanı-tedavi ve nakil süreçlerindeki deneyimimizi paylaşmak istedik.

Vaka 1:13yaşında, kız, 6 aylıkken Suriye'de tanı alan hastaya düzenli eritrosit transfüzyonu yapılıyordu. Belirgin ikterik görünümü olan hastada kolelitiazis, sık enfeksiyon geçirme,inme mevcuttu.Hidroksiüre tedavisi kullanıyordu.Tam uyumlu OHA taşıyıcısı kardeşinden kemik iliği kaynaklı HKHN yapıldı.Hazırlık rejiminde ATG,siklofosfamid,mesna,Fludarabin,Treo sulfan kullanıldı.İmmünsupresif olarak metotrexat ve siklosporin A verildi. Hastaya eritrosit deplesyonu sonrası elde edilen kök hücre TNC:3,8x10^8/kg,CD34:7,2x10^6/kg verildi.+4.günde aferez trombosit sonrasında yeterli

yükselme göstermeyen hastanın immün refrakterlik düşünülerek metilprednizolon ve IVIG tedavisi verildi.+5.günde G-CSF başlandı.+12.günde COVİD19 enfeksiyonu gelişti.+38.günde COVID PCR negatifleşti. Nötrofil engraftmanı +16.günde; trombosit engraftmanı +31.günde görüldü.+20. günde gönderilen kimerizm değeri %100 olarak görüldü. HepatitB enfeksiyonu nedeniyle lamuvidin tedavisi verildi.Hasta sorunsuz ve tam kimerik olarak 16 aydır takip edilmektedir.

Vaka 2: 13 yaşında,erkek hasta OHA tanısı ile izlemde olan Suriye'li hastanın splenektomi ve kolesistektomi yapılmış.6 ay öncesinde intrakranial hemoraji nedeni ile opere edilmiş.Düzenli transfüzyon alıyordu. OHAtaşıyıcısı tam uyumlu erkek kardeşinden KI kaynaklı HKHN yapıldı. Hastaya nakil ünitesine kabul öncesi eritrosit değişimi yapılarak HbS düşürüldü.Hazırlık rejiminde ATG,siklofosfamid,mesna,Fludarabin,busulfan verildi.İmmünsupresif olarak metotrexat ve siklosporin A verildi. Hastaya TNC:4,5x10^8/kg,CD34:5,3x10^6/kg ürün transfüze edildi.Nakil ünitesinde takiplerinde hemorajik sistit, CMV DNA pozitifliği gelişti. +9.günde trombosit ihtiyacı artan hastanın bakılan direkt coombs + olması üzerine toplam 2 gr/kg IVIG vemetilprednizolon verilidii.+14.günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti.+16.günde gönderilen kimerizm %100 saptandı ve 7 aydır tam kimerik izlemi devam etmektedir.

Vaka 3:13 yaşında,erkek hasta,Suriye'de transfüzyon programında olan hasta,merkezimize S-ß talasemi tanısı ile başvurdu.Ağrılı kriz atakları, hematüri, akut göğüs sendromu,alloimmunizasyon mevcuttu.Ayda bir düzenli transfüzyon almaktaydı.OHA taşıyıcısı tam uyumlu erkek kardeşinden KI kaynaklı HKHN yapıldı.ES transfüzyonu ile HbS %40'a düşürüldü,plazmaferez yapıldı.Hazırlık rejiminde ATG,siklofosfamid,mesna,Fludarabin,Busulfan verildi.İmmünsupresif olarak metotrexat ve siklosporinA verildi.Hastaya TNC:4,1x10^8/kg,CD34:8,5x10^6/kg ürün transfüze edildi.Hasta halen KIT ünitesinde yatmaktadır.

Sonuç olarak; mortalite riski olmasına rağmen, nakil endikasyonu olan hastalarda HKHN önemli bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca taşıyıcı donörlerin kullanılmasında da sorun yaşanmamıştır.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, pediatrik, orak hücreli anemi

Kaynaklar

*Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. Journal of Hematology & Oncology (2022) 15:20.

*Thompson LM, Ceja ME, and Yang SP. Stem cell transplantation for treatment of sickle cell disease: Bone marrow versus cord blood transplants. Am J Health-Syst Pharm—Vol 69 Aug 1, 2012.1295-1302

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-162 Referans Numarası: 147

BÜYÜK KİTLELER İLE PREZENTE OLAN CASTLEMAN HASTALIĞINDA TAM YANIT

Yıldız İpek[1], Güven Yılmaz[1]

[1]İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Hematoloji

Castleman hastalığı, karakteristik lenf nodu histopatolojisi ile karakterize, nadir görülen, heterojen bir lenfoproliferatif hastalık grubudur. Soliter veya multisentrik olabildiği gibi sistemik prezentasyonu olan sendromlar da görülebilir. POEMS sendromunun olmadığı, HHV-8 (human herpes virüs 8) negatif olan idiyopatik multisentrik castleman hastalığında, rituksimab bazlı tedavi ile yaklaşık %55 genel yanıt, %33 tam yanıt beklenmektedir. 44 yaşında kadın bir hastada, inatçı öksürük ile tespit edilen ve büyük kitleler oluşturan idiyopatik multisentrik castleman hastalığının rituksimab tedavisi ile tam yanıt alınan vakamızı paylaştık.

Anahtar kelimeler: castleman, büyük kitle, lenfadenomegali, idiyopatik, multisentrik

Kaynaklar

1. Dong Y, Zhang L, Nong L, Wang L, Liang Z, Zhou D, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. Ann Hematol. 2018;97(9):1641-7.

2. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8–negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017;129(12):1646-57.

3. Gündüz E, Kırkızlar HO, Ümit EG, Gülsaran SK, Özkocaman V, Özkalemkaş F, et al. Castleman Disease: A Multicenter Case Series from Turkey. Turk J Hematol. 2022;39(2):130-5.

Erişkin Akut Lösemiler

P-163 Referans Numarası: 524

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA HİPOMETİLE EDİCİ AJAN TEDAVİSİNE VENETOKLAKS EKLENMESİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Yasemin Özgür[1], Yusuf Ulusoy[1], Öykü Arslan[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Nurcan Özbaş Kaygusuz[1], Mehmet Günhan Tekin[1], Emel Bostan[1], Fatma Aktaş Yağcı[2], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Amaç: Yaş ve/veya komorbiditeleri dolayısıyla yoğun tedavi alamayan Akut Miyeloid Lösemi (AML) hastalarında tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Bu hasta popülasyonunda hipometile edici ajanlara (HMA) ek olarak, son yıllarda BCL-2 inhibitörü olan venetoklaks'ın da kullanımı giderek artmaktadır. Bu çalışma ile hastanemiz hematoloji kliniğinde son 2 yılda takip edilen hastalarda HMA tedavisine venetoklaks eklenmesinin mortalite üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Hematoloji kliniğinde, Mayıs 2020 ila Haziran 2022 tarihleri arasında, akut miyeloid lösemi tanısı alan, 60 yaş üstü hastalar gerekli etik kurul izni alındıktan sonra retrospektif olarak tarandı ve 49 hastanın verilerine ulaşıldı. Akut promiyelositik lösemi tanısı alan 4 hasta, yoğun tedavi uygulanan 3 hasta ve herhangi bir sebeple tedavi alamayan 8 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 34 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra laboratuvar değerleri ve mortalite durumları hastane bilgi işletim sisteminden alındı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 73,3 yıl olan (60,9- 86,9 yıl), %52,9'u kadın (n:18) toplamda 34 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 19'una sadece HMA tedavisi (grup 1); 15'ine de HMA+venetoklaks (grup 2) tedavisinin uygulanmış olduğu gözlendi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet acısından fark yoktu. HMA kullanımı 1 ila 14 kür arası kullanıldığı; venetoklaks tedavisinin ise tolere edebilebilen maksimum doza (100-400mg/gün) kadar çıkıldığı gözlendi. Total mortalite oranı %67,6 (n:23),medyan genel sag kalım süresi 95 gün (2-577gün) olarak tespit edildi. Hastaların sağkalım oranları grup 1 ve grup 2 de sırasıyla %15,8 ve %53,3 olup (p sig:0,020); medyan genel sağkalım sürelerinin aynı sırayla 91 gün (2-486) ve 107 gün olduğu (21-577) tespit edildi (p sig: 0,629). Hemogram ve biyokimyasal parametreler acısından incelendiğinde de gruplar arası fark tespit edilmedi.

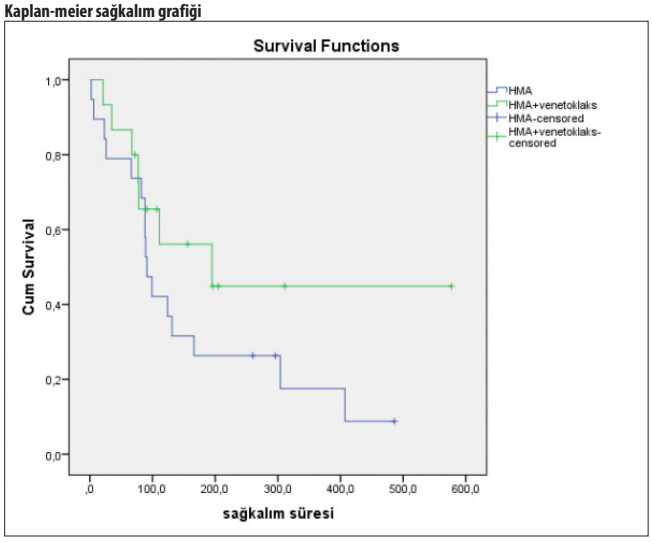
Tartışma: VIALE-A çalışması ile venetoclax azasitidin kombinasyonu, yoğun tedaviye uygun olmayan AML hastalarda, tek başına azasitidine karşı ölüm riskinde%34'lük bir azalma sağladığı gösterildi. Gerçek yaşam verileri sunan bizim çalışmamız ile de venetoklaks+HMA kombinasyon tedavisinin tek başına HMA tedavisine göre sağkalım oranlarına katkı sunduğu gösterilmiş olmasına rağmen; genel sağkalım sürelerinde herhangi bir fark oluşturmadığı tespit ediliştir. Bu durum yeni kurulan merkezimizde takip süremizin henüz tamamlanmamasından kaynaklı olabilir. Prognozun kötü oldugu bu hasta populasyonda HMA+venetoklaks kombinasyon tedavileri umut vermekte olup bulgularımızın desteklenmesi adına daha geniş katılımlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hipometile edici ajanlar, azasitidin, desitabin, bcl-2 inhibitörü, venetoklaks, akut miyeloid lösemi, fit olmayan yaşlı hastalar

Kaynaklar

DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2020;383(7):617–629

Kaplan-meier sağkalım grafiği



İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-164 Referans Numarası: 622

AKUT MYELOİD LÖSEMİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN OLGUDA DİKKATE ALINMASI GEREKEN YENİ BİR PATOJEN: ELIZABETHKINGIA ANOPHELIS

Taner Tan[1], Hakan Kalyon[1], Şirin Şahin Tırnova[1], Emre Osmanbaşoğlu[1], Elif Birtaş Ateşoğlu[1], Ümit Barbaros Üre[1], Olga Meltem Akay[1]

[1]Koç Üni Tıp Fakültesi Hastanesi

Giriş: Elizabethkingia anophelis (E. anophelis), özellikle toprak ve su kaynaklarında bulunduğu gösterilmiş non-fermentatif Gram negatif bir basildir (1). 2011 yılında Anopheles gambiae ismindeki sivrisineğin bağırsağından izole edilmiş olan bu bakterinin kan kültürlerinde tespit edilmiş Elizabethkingia türleri arasında dominant özellik gösterdiği ve neden olduğu bakteriyeminin ciddi enfeksiyon ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır.(2,3,4) İlki Singapur'da bir yoğun bakım ünitesinde olmak üzere Wisconsin, Michigan ve Illnois'ten E. anophelis salgınına dair veriler gelmiş ve hastaların çoğunun 65 yaş üzerinde olup altta yatan ciddi sağlık sorunlarının oluşu dikkati çekmiştir. (5,6) Bu bildiride Relaps/Refrakter Akut miyeloid Lösemi tanısıyla takip ettiğimiz Allojenik kemik iliği transplantasyonu planlanan ve geniş spektrumlu antibiyotik almakta iken izlemde E. Anophelis bakteriyemisi gelişen olgumuzu tartışmayı amaçladık.

Vaka Sunumu: 50 yaşında kadın hasta, 15 gündür devam eden halsizlik, efor dispnesi ve döküntü şikayetiyle yapılan tetkiklerinde lökositoz ve trombositopeni görülmesi üzerine hematoloji bölümüne yönlendirilmiş. WBC:64700/mm^3 Hgb: 7.7 g/dl ve plt:7000/ mm^3 olması üzerine yapılan periferik yaymada dar sitoplazmalı, seyrek granüllü blastlar görülmüş ; kemik iliği aspirasyon, biyopsi ve akım sitometri incelemesi AML ile uyumlu olan hasta Idarubusin + ARA-C tedavisi almış.Remisyon İndüksiyon tedavisi sonrası yapılan kemik iliği incelemesinde akım sitometri ile %85.4 oranında blast saptanmış ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi Akut Miyeloid Lösemi-M2 ile uyumlu görülmüş,.Hasta, FLAG-IDA + midostaurin tedavisini almak ve takiben Allojenik kemik iliği nakli için değerlendirilmesi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Tedavisini almaktayken ateşi olan nötropenik hastanın antibiyoterapisi meropenem ve teikoplanin olarak düzenlendi. Akut faz paramatrelerinin gerilememesi ve ateşi sebat etmesi nedeniyle yapılan toraks görüntülemesinde multipl fungal nodüller görülmesi üzerine tedavisine amfoterisin-B eklendi. Alınan hemokültür örneklerinde gram negatif çomak sinyali alınan hastanın tedavisine tigesiklin ve kolistin dahil edildi; mevcut kateteri çekildi. Çekilen katetereinde de gram negatif çomak üremesi oldu. Kolistin ilişkili nörotoksisite gelişen hasta için tedavi revizyonu yapıldı ve kolistin yerine amikasin ile devam edildi. Çoklu antibiyoterapiye rağmen ateşleri sebat eden ve yeni yapılan toraks görüntülemesi progresyon lehine değerlendirilen hastanın alınan her iki hemokültür sonucu da ''Elizabethkingia anophelis" ile uyumlu geldi. Antibiyogram incelemesinde karbapenem ve aminoglikozide doğal dirençli olduğu görülen bakteriye yönelik tedavi için meopenem ve amikasin kesilerek tedaviye piperasilin tazobaktam ve ciprofloksasin eklendi; tigesiklin devam edildi. Kaynak olarak pnömoni düşünülen hastanın kontrol kan kültürlerinde üremesi olmadı, verilen tedavi sonrası akut faz yanıtı görüldü.

Tartışma: Nadir görülen bir enfeksiyon etkeni olan Elizabethkingia anophelis 'in immunsuprese, geniş spektrumda antibiyoterapi almakta olan ve fungal enfeksiyon zemini mevcut akut miyeloid lösemi tanılı hastamızın kan kültüründe üremiş olduğu öğrenildi. Söz konusu bakterinin, hematolojik malignitesi olan ve bağışıklığı baskılanmış sepsis düşünülen hasta grubunda sıklıkla kullanmakta olduğumuz karbapenem ve aminoglikozid grubuna doğal dirençli olması dikkat çekicidir. Hematoloji pratiğinde de enfeksiyon nedenli takip edilen hastalarda ilk etapta olmasa da klasik febril nötropeni tedavi protokolünde enfeksiyöz açıdan tam yanıt alınamamış hasta grubunda akılda tutulması gereken bir etkendir. Ülkemizde ve dünyada ancak vaka bildirimi olacak düzeyde nadir rastlanan bu enfeksiyöz etken için bulaş ve geçiş yollarının detay ve netlik kazanması; rehberlere girecek ortak bir tedavi protokolü oluşturulması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi elizabethkingia anophelis

Kaynaklar

1. Janda, J. M., & Lopez, D. L. (2017). Mini review: new pathogen profiles: Elizabethkingia anophelis. Diagnostic microbiology and infectious disease, 88(2), 201-205.
2. Kämpfer, P., Matthews, H., Glaeser, S. P., Martin, K., Lodders, N., & Faye, I. (2011). Elizabethkingia anophelis sp. nov., isolated from the midgut of the mosquito Anopheles gambiae. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 61(11), 2670-2675.
3. Chew, K. L., Cheng, B., Lin, R. T., & Teo, J. W. (2018). Elizabethkingia anophelis is the dominant Elizabethkingia species found in blood cultures in Singapore. Journal of clinical microbiology, 56(3), e01445-17.
4. Lau, S. K., Chow, W. N., Foo, C. H., Curreem, S. O., Lo, G. C. S., Teng, J. L.,... & Woo, P. C. (2016). Elizabethkingia anophelis bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality. Scientific reports, 6(1), 1-10.
5. Teo, J., Tan, S. Y. Y., Tay, M., Ding, Y., Kjelleberg, S., Givskov, M.,... & Yang, L. (2013). First case of E anophelis outbreak in an intensive-care unit. The Lancet, 382(9895), 855-856.
6. https://www.cdc.gov/elizabethkingia/outbreaks/

Tablo 1.

Tetkik	*Sonuç*	*Laboratuvar referans değerleri*
Lökosit	20/mm^3(neut:%0)	4-10.000/mm^3
Rbc	2.920.000/mm^3	4.000.000-6.200.000/ mm^3
Hemoglobin	7.7 g/dl	13-17 g/dl
MCV	82	80-100
Trombosit	20.000/mm^3	150-500.000/mm^3
AST	35 U/L	0-35 U/L
ALT	88 U/L	0-41 U/L
Total biluribin	0.66 mg/dL	0-1.2mg/dL
LDH	121 U/L	135-225 U/L
Kreatinin	0.6 mg/dL	0.7-1.2mg/dL
GFR	106 ml/dk/1.73 m^2	
Üre	34 mg/dL	0-50 mg/dL
Ürik asit	2.4 mg/dL	2.6-6 mg/dL
Ca	8.8 mg/dL	8.6-10.2 mg/dL
Glukoz	91 mg/dL	82-115 mg/dL
Na	141mEq/L	134-146 mEq/L
K	3.4mEq/L	3.5-5.2 mEq/L
Cl	97mEq/L	97-108 mEq/L
CRP	328 mg/L	0-5 mg/L
Procalcitonin	0.35 mg/mL	0-0.20 mg/mL ?
	Elizabethkingia anophelis Antibiyotik Duyarlılığı	
Gentamisin	MİK Değeri: 4	
Amikasin	MİK Değeri: ≥32	
İmipenem	MİK Değeri: ≥16	
Piperasilin Tazobaktam	MİK Değeri: 16	
Seftazidim	MİK Değeri: ≥16	
Siprofloksasin	MİK Değeri:0.12	
Tigesiklin	MİK Değeri:≤0.25	
Trimetoprim sülfometoksazol	MİK Değeri:2	
Amoksisilin klavunik asit(idrar dışı)	MİK Değeri:≥64	
Ertapenem	MİK Değeri:≥2	
Meropenem(menenjit dışı)	MİK Değeri:≥16	
Seftazidim avibaktam	MİK Değeri:≥16	
Sefotaksim	MİK Değeri:8	
Tobramisin	MİK Değeri:2	

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-165 Referans Numarası: 10

BOSUTİNİB İLİŞKİLİ DERMATOLOJİK YAN ETKİ YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Bosutinib İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olup kronik faz kronik miyeloid lösemi (KML) 1.basamak tedavisinde, kronik faz KML tedavi yanıtsızlığı ve/veya intoleransı ve Ph+ akut lenfoblastik lösemi tedavisinde etkinliği kanıtlıdır. Bosutinib ilişkili yan etkiler yönetilebilir olup en sık bildirilen yan etki diyaredir. Bosutinib ilişkili tedavi sınırlayıcı dermatolojik toksisite nadir bildirilmiştir.

Olgu: Güncel yaşı 49 erkek 2016 yılında kronik faz KML tanısı almış ve imatinib başlanmış. Major moleküler yanıt 4 (MMR4) sağlanmış olan hastada imatinib tedavisinin 2.yılında grade 3 makulopapüler raş gelişmesi üzerine imatinib kesilerek dasatinib tedavisine geçilmiş. Dasatnib tedavisi altında MMR4 idame ettirilebilmiş. Dasatinib 3.yılında masif plevral effüzyon ile komplike olan hastada plevral effüzyonu açıklayacak ek patolojiler ekarte edilmiş. Dasatinib ilişkili plevral effüzyon olarak değerlendirilen hasta tedavisinin devamı için tarafımıza refere edildi. Bosutinib 500 mg/gün başlandı. Bosutinib tedavisinin 10.gününde gövde ve kollarda daha yoğun olmak üzere eritemli papüler ve plak benzeri lezyonlarla başvurdu. Grade 3 cilt döküntüsü olarak yorumlandı. Bosutinib tedavisine ara verildi ve lokal ve sistemik antihistaminik tedavi başlandı. Bir hafta sonra döküntü tamamen geriledi ve Bosutinib 300 mg/gün başlandı. 14 gün sonunda herhangi bir yan etki gelişmemesi üzerine tekrar Bosutinib 500 mg/gün dozuna çıklıldı ancak 4.gün kaşıntı başladı ve 10.gün grade 2 cilt döküntüsü gelişti. Lokal ve oral antihistaminik tedavi başlandı ve Bosutinib 300 mg/gün olarak devam edildi. 14 gün sonra cilt döküntüsünün tamamen gerilediği gözlemlendi ve tüm antihistaminik tedavi kesildi. Bosutinib 300 mg/gün 6.ay tamamlanan hasatada MMR4 halen korunmaktadır.

Tartışma: Bosutinib ilişkili yan etki profili diğer TKİ tedavilerine göre daha sınırlıdır. Bosutinib ilişkli bildirilmiş dermatoljik yan etkiler kaşıntı, raş ve eksfoliatif dermatit olup bu yan etkiler ilişkili tedavi değişikliği bildirilmemiştir. Olgumuzda daha evvel imatinib ilişkili raş gelişmiş olması mevcut dermatolojik yan etkinin TKİ sınıf etkisi olabileceğine işaret edebilir. Bosutinib etkinliği için önerilen minimal doz 300 mg/gün olup daha evvel iki farklı TKİ'ne intolerans öyküsü olan hastamızda 300 mg/gün ile KML tedavisi ek yan etki gözlenmeksizin yönetilebilmiştir.

Anahtar kelimeler: bosutinib, yan etki, dermatoloji, kronik miyeloid lösemi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-166 Referans Numarası: 529

SARS-COV-2 AŞILAMASI SONRASI GELİŞEN İNME ATAKLARI İLE TANI KONULMUŞ İMMUN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Beyza Oluk[1], Simge Erdem[1], Nigar Taghiyeva[1], Ayşe Merve Kırkoğlu[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Ağır akut solunum sendromu coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ile gelişen COVID-19 (Coronavirus disease 2019) tüm dünyada ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmıştır. İnfeksiyon yayılımını azaltmaya yönelik izolasyon önlemleri yanında SARS-CoV-2'e karşı aşılama en önemli adım olmuştur. Hızla değişik yöntemlerle geliştirilen aşılarda mekanizma, immun sistemin SARS-CoV-2'e karşı tetiklenmesi ve nötralizan antikor yapımının uyarılmasıdır. 2021 yılında SARS-CoV-2'e karşı aşılanmış birkaç kişide atipik bölgede tromboz ve trombositopeni ile ortaya çıkan yeni bir klinik sendrom tanımlanmış vaccine induced prothrombotic thrombocytopenia (VITT) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra aşılama sonrası ardışık serebral sinüs ven trombozu ve trombositopeni olguları bildirilmiştir.

Burada inaktif ve mRNA SarsCov2 aşıları sonrasında gelişen tekrarlayan iskemik inmeler ile tanı konulan bir immun trombotik trombositopenik purpura (TTP) olgusu paylaşılmıştır.

Olgu: 29 yaşında kadın hasta iskemik inme nedeniyle değerlendirildi. Bir yıldır yineleyen inme atakları nedeniyle araştırılmakta, beş yıldır gebeliği sırasında ortaya çıkan otoimmun hepatit nedeniyle prednizolon ve azotiopürin kullanmakta olduğu öğrenildi. Ardışık 2 doz inaktif SARS-CoV-2 aşısından 4 ay sonra ilk iskemik atak nedeniyle verilen asetilsalisilik asit (ASA) altında mRNA aşısı olduğu, 1 ay sonra yeni iskemik atak yaşadığı belirlendi. İlk atakta sol PCA trombozu ilişkili enfarktın neden olduğu görme kaybı ve sağ hemiparezi mevcuttu. Hafif solukluk dışında patoloji saptanmadı. ASA tedavisine enoksaparin eklendi. Arteriyel tromboemboli kaynak taramasında kalp yapısal kusuru, ritm bozukluğu ve karotis arter taraması ile trombüs saptanmadı. LDL: 173 mg/dL, HbA1c: %5,2 idi ve kan şekeri takipleri 93-200 mg/dl idi. Lökosit: 6500/mm^3, Hgb: 12.2 g/dl, trombosit: 38.000/mm^3, LDH:265U/L, retikülosit: %6, direkt coombs: pozitif saptandı. Periferik yaymasında şistosit mevcut değildi. İmmun trombositopenik purpura ön tanısıyla metil prednizolon başlandı. Tedaviyle hızla trombosit sayısı yükseldi, steroit azaltılırken trombosit 98.000/mm^3'e azaldı ve yeni iskemik inme gelişti. Bu sırada periferik yaymada şistosit tek tük gözlendi. PNH klonu yoktu. Antifosfolipit antikor sendromu ve SLE, kronik miyeloproliferatif neoplazi şüphelendirecek klinik ve laboratuar bulguları yoktu. ADAMTS-13 aktivitesi (%0.2) ve inhibitör düzeyi (87.76U/ml) ile immun TTP tanısı alan hastada ASA, enoxaparin, steroit ve plazmaferez uygulanması ile hemogramı tamamen normale geldi. Tedavi altında yeni bir iskemik atak gelişen hastada PET-BT taraması ile malign hastalık dışlanıp rituksimab verildi. Giderek steroit azaltıldı. ASA ve enoksaparin altında izleme alındı. Halen 3.ayında remisyonda olarak izlenmektedir.

Tartışma VE Sonuç: İmmun TTP'de tanı sırası ADAMTS-13 aktivitesinin çok düşük olması nüks olasılığı ile birliktedir. Güncel durumda bu hastalarda ADAMTS-13 aktivite izlemi ve preemptif riüksimab öneren merkezler vardır. Olgumuzda aşı sonrası TTP, aşı sonrası tetiklenmiş immun yanıt ve/veya otoimmun hastalıklar birlikteliği ile gelişmiş olabilir. Ağır düzey düşüklüğü ardışık yinelemeleri açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: SARS-Cov-2, trombotik trombositopenik purpura, tromboz, vaccine induced prothrombotic thrombocytopenia

Erişkin Akut Lösemiler

P-167 Referans Numarası: 29

TRANSAMİNİTİS İLE BAŞVURAN YENİ TANI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ OLGUSU

Aysu Okumuş[1], İnci Alacacıoğlu[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi(ALL) periferik kan,kemik iliği ve diğer organlarda olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin proliferasyonu ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir. Erişkinlerde tüm lösemilerin yaklaşık %20'sini temsil eder(1). Klinik semptomlar hastalığa spesifik değildir(2). Kemik iliği dışındaki organlar da sıklıkla tutulabilir. Tutulum alanına göre başvuru semptomları değişiklik gösterebilir. Ekstramedüller tutulum T-ALL'de B-ALL'den daha yaygındır(3).

Burada sarılık nedeni ile başvuran, karaciğer enzim yüksekliği saptanarak etiyoloji araştırmak üzere yatırıldığında ALL tanısı olan olguyu sunuyoruz.

Olgu: 63 yaşında bilinen diyabeti olan hasta dış merkeze göğüste sıkışma ve nefes darlığı yakınmalarıyla başvurmuş. Pnömoni ön tanısı ile intravenöz antibiyoterapi uygulanan hastanın taburculuk sonrası 3. günde sarılık ve kaşıntı şikayetleri başlamış. Bu nedenle başvurduğu merkezdeki batın tomografisinde karaciğer ve safra yollarında patoloji saptanmamış. İleri tetkik için hastanemize yönlendirilmiş. Hastanın fizik muayenesinde skleralarda ikteri ve hepatosplenomegali dışında anormallik saptanmadı. Başvurudaki laboratuvar değerlerinde; AST:250 U/L, ALT:420 U/L, ALP:1490 U/L, GGT:1380 U/L, Total/Direkt Bilirubin: 14.2/7.86 mg/dl, CRP:4 mg/l, wbc:5,5 103/ul, hgb:8,8 g/dl, plt:180 103/ul, INR:1,0, HBsAg-, AntiHBs-, anti HBc total+, anti HCV-, olarak saptandı. KCFT yüksekliği nedeni, ile servise yatırılan hastanın burada çekilen MR kolanjiografisi " hepatosplenomegali dışında normal bulgular" olarak raporlandı. Otoimmün hepatit belirteçleri negatifti. Toxoplasma IgM ve IgG (+) saptanan hastadan toxo İgG avidite testi istendi ve düşük avidite(yeni enfeksiyon lehine) olarak sonuçlandı.

Servis yatışının 3. gününde anemisinin derinleşmesi(7.8 g/dl) üzerine yapılan periferik yaymada(PY) anizositoz, poikilositoz, makroovalositler, rulo formasyonu, lenfomonositoz ve nadir normoblast izlenmesi üzerine

olası hematolojik maligniteleri dışlamak amacı ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Aspirasyon yaymasında %90 lenfoblast izlenen hastanın akış sitometrisinde CD10,CD19, CD34,TDT'si pozitif saptandı. Hastaya B-ALL tanısı koyularak mevcut Karaciğer enzim yüksekliği ALL'nin karaciğer tutulumuna bağlandı. Hastaya doz modifikasyonu yapılarak Hyper-CVAD ALL tedavi protokolü başlandı. Tedavinin 1. haftasında mevcut AST,ALT,bilirubin düzeylerinde anlamlı gerileme saptandı. 1. kür sonunda morfolojik tam remisyon elde edildi. Ancak izleminde 3. kürü sırasında gelişen septisemi nedeniyle hasta kaybedildi.

Sonuç: Akut lösemi olguları hastalığa spesifik olmayan konstitüsyonel semptomlarla başvurabileceği gibi, tutulu organ ile ilintili bulgular ile de gelebilirler(2). Transaminitis, kolestatik enzimlerdeki yükseklikler ve sarılık ile başvuran hastalarda hemogramda saptanabilecek izole sitopeniler durumunda periferik yayma mutlaka yapılmalı, hematolojik maligniteler de akılda tutulmalıdır. Literatürde karaciğer ve kolestatik enzim yükseklikleri ile başvurarak akut lösemi tanısı alan olgular nadir olup; bu olgu dikkat çekmek amacı ile sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Transaminitis, Kolestatik enzim yüksekliği, sarılık, hepatosplenomegali, anemi, Akut lenfoblastik lösemi

Kaynaklar

1) Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı: Onkolojide NCCN Klinik Uygulama Kılavuzları: Akut Lenfoblastik Lösemi (Yetişkin ve AYA). Sürüm 2.2021.

2) Faderl S ve diğerleri: Yetişkin akut lenfoblastik lösemi: kavramlar ve stratejiler. Kanser. 116(5):1165-76, 20103)Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı: Kanser İstatistikleri Gerçekler: Lösemi--Akut Lenfositik Lösemi (ALL). NCI web sitesi.

3) Shira Dinner, Sandeep Gurbuxani, Nitin Jain ve Wendy Stock Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 66, 1029-1054.e25) Sabloff M, Feilotter H, Sivajohanathan D, Howlett C, Ross C, Schuh A, et al. Akut lösemide minimal kalıntı hastalık testi. Toronto (ON): Ontario Health (Cancer Care Ontario); 10 Mart 2020. Erişim tarihi: 18 Ekim 2020.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-168 Referans Numarası: 530

MULTİPL MYELOM'DA UZUN YAŞAM SÜRESİNE SAHİP HASTALARIN KISA YAŞAM SÜRESİNE SAHİP HASTALARLA KIYASLANMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İsmail Eray Aygün[1], İnci Alacacıoğlu[2], Fatih Demirkan[2], Boran Yavuz[2], Aylin Fatma Karataş[2], Elçin Erdoğan Yücel[2], Özcan Uzun[3], Güner Hayri Özsan[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Multipl Myelom plazma hücrelerinden köken alan malignite olup, 5 yıllık sağkalım oranı %50.7'dir. Ancak toplam sağkalım süresi 10 yılın üzerinde olan hastalar bilinmektedir. Sağkalım süresini etkileyen faktörler; Tümör Karakteristiği, hasta karakteristiği ve tedaviye alınan yanıt şeklinde gruplandırılabilir. Çalışmamızda, toplam sağkalımı 6 yılın üzerinde olan hastalar ile 3 yılın altında olan hastalar arasında sağkalım farkına etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereç: Çalışmaya Ocak 2005-Aralık 2015 arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin Hematoloji Kliniği'nde yeni tanı almış, 150 Mm vakası dahil edilmiştir. Demografik veriler, charlson komorbit indeks skorları, tanı anındaki serum albümini, kreatinin, kalsiyum, laktat dehidrogenaz (LDH), hemoglobin düzeyi, Eritrosit dağılım genişliği (RDW), immunoglobulin alt gruplarına ait veriler, ISS (International Staging System) skoru, OKHN öyküsü, Kemik tutulumu öyküsü, OKHN yapılan hastalarda OKHN öncesi tedavi yanıtı, sıralı tedavi tarihleri ve hastaların progresyonsuz sağkalım sonlanma tarihleri hasta dosyaları ve elektronik kayıt sistemi kullanılarak geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: 150 hasta TS(Toplam sağkalım) 3 yılın altında 65 hasta, TS 6 yılın üstünde 85 hasta olarak ikiye ayrıldı. Klinik karakteristiklerin sınıflandırılması ve p değerleri Tablo1'de verilmiştir. İki grup arasında yapılan karşılaştırma sonucunda tanı anındaki ISS evresi, LDH, CMI, Albumin, Kreatinin, CRAB sayıları ve yaş arasında anlamlı ilişki bulundu. Immunglobulin alt grupları, RDW değerleri ve Kemik tutulumu öyküsü yönünden iki grup arasında anlamlı ilişki bulunmadı. OKHN ve PFS süreleri ile ilişkin veriler ve p değerleri, Tablo2'de gösterilmiştir. İki grup ile OKHN öyküsü arasında anlamlı ilişki bulundu. OKHN öncesi tedavi yanıtına VGPR ve CR olanlar, TS >6 yıl olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. PFS1 süresinin uzunluğu ile iki grup arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0,001). 1.PFS'nin gerçekleştiği tarih ile Time to Next Treatment(TNT) arasındaki sürenin 2 grup arasındaki değerlendirmede de anlamlı ilişki saptandı. TS >6 yıl olan hastalar arasında 1. PFS ile TNT arasındaki süre anlamlı olarak daha uzundu. 5. PFS süresine kadar hesaplama yapıldı, 1. PFS'den 5. PFS'ye kadar sürelerde 2.PFS ile 3. PFS arasındaki fark dışında diğer süre aralarında azalma anlamlı olarak bulundu. PFS süreleri ilişkili değerler ve p süreleri Tablo-3'te verilmiştir. Ancak farklı olarak önceki PFS'lerden çok uzun 4. PFS ve 3. PFS süreleri tespit edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda özellikle tanı sürecinde görülen incelemelerin TS hakkında fikir vermesi ve OKHN uygun hastaların OKHN nakli öncesinde yanıtının, TS üzerine etkini gösterdik, PFS sürelerinin kısalması beklenen bulgu olmakla birlikte ileri PFS'lerde görülen uzun süreler, yeni nesil tedavilerin kullanıma girmesi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamız otolog nakil öncesi daha derin yanıtların etkisini ortaya koymakta ve yeni ilaçlarla çoklu kombinasyon etkinliğini gösteren çalışmalarını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, otolog kök hücre nakli, toplam sağkalım, progresyonsuz sağkalım

Kaynaklar

1) Hsieh, R. W., Go, R. S., Abeykoon, J. P., Kapoor, P., Kumar, S. K., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Leung, N., Gonsalves, W. I., Kourelis, T. v., Warsame, R. M., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., & Paludo, J. (2019). Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis. Cancer, 125(20), 3574–3581. https://doi.org/10.1002/cncr.32357

2) Usmani, S. Z., Hoering, A., Cavo, M., Miguel, J. S., Goldschimdt, H., Hajek, R., Turesson, I., Lahuerta, J. J., Attal, M., Barlogie, B., Lee, J. H., Kumar, S., Lenhoff, S., Morgan, G., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., & Moreau, P. (2018). Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma — an IMWG Research Project. Blood Cancer Journal, 8(12). https://doi.org/10.1038/s41408-018-0155-7

3) Dimopoulos, M. A., Petrucci, M. T., Foà, R., Catalano, J., Kropff, M., Terpos, E., Zhang, J., Grote, L., Jacques, C., & Palumbo, A. (2015). Impact of maintenance therapy on subsequent treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Use of "progression-free survival 2" as a clinical trial end-point. In Haematologica (Vol. 100, Issue 8). Ferrata Storti Foundation. https://doi.org/10.3324/haematol.2014.120790

4) NCCN Guidelines for Multiple Myeloma V. (n.d.).

Tablo 1. Klinik karakteristiklerin sınıflandırılması ve p değerleri

		Genel Sağkalım		
		Toplam Sağkalım <3yıl (n:65)	Toplam Sağkalım >6yıl (n:85)	p
Ort. Yaş		65,07	55,80	**<0,001**
Cinsiyet (Erkek/Kadın) n(%)		38(%58,5) /27(%41,5)	47(%55.3) /38(%44.7)	0.698
CMI (<2 / ≥2) n(%)		11(%16,9)/54(%83,1)	42(%49,4) /43(%50,6)	**<0.001**
Albumin (mg/dl)(<3,5 / ≥3,5)n(%)		39(%60,9) /25(%39,1)	25(%32,1) /53(%67,9)	**0.001**
Kemik Tutulumu (Var/yok) n(%)		54(%83.1) /11(%16.9)	64(%75,3) /21(%24,7)	0.249
Kreatinin(mg/dL) (<2 / ≥2) n(%)		43(%66,2) /22(%33.8)	63(%81.8) /14(%18.2)	**0.033**
RDW (≤%14,5 / >%14,5) n (%)		15(%22.7) /51(%77.3)	27(%35.1) /50(%64.9)	0.106
CRAB (<2 / ≥2) n(%)		20(%31.2) /44(%68.8)	45(%57,7) /33(%42,3)	**0.001**
LDH(U/L) (<220 / ≥220) n(%)		38(%58.5) /27(41,5)	45(%58,4) /32(%41.6)	0.998
ISS n(%)	ISS 1	5(%8,3)	27(%36)	**<0.001**
	ISS 2	14(%23,3)	21(%28)	
	ISS 3	41(%68,3)	27(%36)	
M Proteini n(%)	IG G	33(%50,8)	54(%63,5)	0.063
	IG A	13(%20)	19(%22,4)	
	Hafif Zincir	16(%24,6)	12(%14,1)	
	Non Sekretuar	3(%4,4)	0(%0,0)	

Tablo 2. OKHN ve OKHN Öncesi Yanıt Değerlendirilmesi

		Genel Sağkalım		
		Toplam Sağkalım <3yıl	Toplam Sağkalım >6yıl	p
OKHN (var / yok) n(%)		17(%26,2) /48(%73,8)	69(%81,2) /16(%18,8)	**<0.001**
OKHN öncesi yanıt n(%)	CR veya VGPR	7(%41,2)	49(%71)	**0.021**
	PR	10 (%58,8)	20(%29)	

Tablo 3. TNT-PFS1 süresinin ve PFS süreleri arasının İki grup değerlendirmesindeki P değerleri

SÜRE ARALIKLARI	*p Değeri*
TNT-PFS1	0.001
PFS2-PFS1	0.042
PFS3-PFS2	0.466
PFS4-PFS3	0.047
PFS5-PFS4	0.019

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-169 Referans Numarası: 331

AZASİTİDİN İLE REMİSYONDA ANJİOİMMUNOBLASTİK T-HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Özde Elver[1], İsmail Can Kendir[1], Nevin Alayvaz Aslan [1], Nil Güler[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı; Denizli, Türkiye

Giriş: Anjiyoimmünoblastik T-hücreli lenfoma, periferik T-hücreli lenfomaların yaygın olmayan alt grubudur. Hastalar yaygın lenfadenopati ve B semptomu ile gelir. Bazı hastalarda dolaşan oto antikorlar nedeniyle otoimmun hemolitik anemi, hipergammaglobulinemi ve otoimmun tiroidit de eşlik edebilir. Biz kliniğimizde anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma tanısı ile takip ettiğimiz hastamızın tedavi yönetimini paylaşacağız.

Vaka: Elli yaşında erkek hasta Şubat 2021'de anemi ile başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde; lökosit sayısı: 2560 K/uL, nötrofil sayısı: 1520 K/uL, Hbg:5,2 g/dL, trombosit sayısı:69bin K/uL, LDH:302 U/L, üre:37, kreatinin:0,77 mg/dL, total bilirubin:1,74 mg/dL, direkt bilirubin:0,94 mg/Dl, düzeltilmiş retikulosit: %6, direkt coombs IgG: +3, direkt coombs c3d: +4, indirekt coombs AHG:+2, indirekt coombs enzimli:+4 tespit edildi. Hasta otoimmun hemolitik anemi tanısı ile hematoloji servisine yatırıldı ve etyolojiye yönelik tetkikleri devam ederken; 1mg/kg dozunda prednol başlandı. Ancak takipte hemolizi aktif olarak devam ettiği için yedi kez plazmaferez işlemine alınarak, rituksimab 375mg/m2/hafta olacak şekilde dört hafta verildi. Yatışı ve tedavileri devam ederken etiyolojiye yönelik taramalarda sol ingüinal bölgede 11mm'lik lenf nodu tespit edildi. Tespit edilen lenf nodu eksizyonel olarak çıkarıldı. Hastanın patolojisi Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma olarak raporlandı. Evre III hastalığı olan hastaya brentuksimab ve siklofosfamid-doksorubicin-prednisolon (BV-CHP) kemoterapisi verilmesi planlandı ancak hastanın bu dönemde akut böbrek yetmezliği gelişmesi sebebiyle brentuksimab verilemedi. Hemodiyaliz ihtiyacı olan hastaya 2 kür CHOP tedavisi verildi. Kemoterapi sonrası ara değerlendirmede refrakter hastalık saptanması nedeniyle ifosfamid-karboplatin-etoposit (ICE) kemoterapisi verilmesi planlandı. Hastaya iki kür ICE kemoterapisi verildikten sonra otolog kök hücre nakili için mobilizasyon planlandı. Ancak mobilizasyon başarısız oldu. Yanıt değerlendirmesinde kemorefrakter olduğu tespit edilen hastaya azasitidin tedavisi planlandı. İki kür azasitidin tedavisi sonrası PET/CT kontrollü yapıldı. Tedaviye yanıtlı olduğu görülen ve bu süreçte donör taramasında tam uyumlu kardeş vericisi saptanan hastaya allojenik kemik iliği nakli planlandı. Fakat hastanın tedaviye yanıtının iyi olması ve kronik böbrek yetmezliğinin bulunması nedeniyle nakil ilişkili mortalite riski yüksek saptanarak mevcut tedaviye devam kararı verildi. Hasta halen beşinci kür azasitidin kemoterapisini almış olup remisyonda izlenmektedir.

Sonuçlar: Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma, kliniği değişken-agresif bir lenfomadır. Çoğu hasta tanı anında ileri evredir. Tedavisinde; steroid, sitotoksik ajanlar ve kombine kemoterapiler yer almaktadır. Ancak bu tedavilerin yanıt sürelerinin kısa olması nedeniyle modifiye edilmelidir. Kombine kemoterapi olarak birinci basamak tedavide; chop ± etoposit ve konsolidasyon olarak otolog nakil önerilebilir. CD30+ olan hastalarda ise brentuksimab vinkristin yerine tedaviye eklenmelidir. Diğer seçeneklerden rituksimab, siklosporin, talidomid, alemtuzumab gibi ajanlar ise immünmodülasyon yaparak etki etmektedir. Bizim olgumuzda ise kombine kemoterapi sonrası hipometile edici bir ajan olan azasitidin ile remisyon elde edilmiştir. Bu hasta grubunda azasitidin tedavisi de iyi bir tercih olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Azasitidin, periferik t hücreli lenfoma, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma

Kaynaklar

1-Lemonnier F, Dupuis J, Sujobert P, et al. Treatment with 5-azacytidine induces a sustained response in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood. 2018;132(21):2305–2309.

2- 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.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-170 Referans Numarası: 412

KRONİK MYELOPROLİFERATİF HASTALIK OLGULARINDA EDİNSEL VON WİLLEBRAND HASTALIĞI SIKLIĞI: RETROSPEKTİF ANALİZ

Beyza Soylu Uslu[1], Dilek Keskin[2], Murat Akarsu[1], Ömür Tabak[1]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Esansiyel trombositozda (ET), edinsel von willebrand hastalığı (EVWH) bilinen bir antitedir (1,2). Ancak diğer kronik myeloproliferatif hastalık (KMPH) gruplarında da EVWH geliştiğine dair az sayıda yayın mevcuttur. Mital ve arkadaşları bu tabloyu polisitemia vera (PV) ve primer myelofibroz olgularında da tespit etmişlerdir (3, 4). Klinikte preoperatif tromboemboli açısından sıkça Hematoloji'ye danışılan olguların hemorajik diyatezlerinin yeterince irdelenmediği bir diğer gerçektir. Amacımız ET ve ET dışı diğer KMPH olgularında EVWH sıklığını ortaya koymaktır.

Yöntem: 01.10.2021 ile 31.07.2022 tarihleri arasında Erişkin Hematoloji polikliniğine preoperatif danışılma esnasında ya da tanısal kemik iliği biyopsisi yapılmadan evvel alınmış vwh antijen aktivitesi, vwh ricof aktivitesi bakılmış BCR-ABL negatif WHO 2016 kriterlerini karşılayan KMPH hastaları (PV, ET, Primer myelofibroz) çalışmaya dahil edildi. VWH antijen ve ricof aktivitesi bakıldığında gebe olanlar çalışmadan çıkarıldı. Eski tanısı bilinen ve periferik yaymada lökoeritroblastozis ve serum LDH artışı olan postpolisitemik ve porttrombositemik myelofibroz olgular sekonder myelofibroz (SMF) olarak kabul edildi ve ayrı bir grup oluşturuldu. Olguların yaş, cinsiyet, kan grubu, splenomegali varlığı, JAK2 V617F mutasyon durumu, kemik iliği retikülin fibroz oranı dosya verilerinden geriye dönük elde edildi. Edinsel vwh tanısı için olguların 3 ayrı koşulu karşılanması şartı arandı: a) vwh ricof aktivitesi 0 kan grubunda %41'in altı, 0 dışı kan grubu olanlarda %58'in altı, b) vwh ricof/vwh antijen aktivite oranı 0,7 nin altı, c) bilinen kendi ve ailesinde vwh hikayesi olmaması (2). Çalışma bir tez çalışması olup lokal etik kuruldan çalışma için onay alınmıştır.

Bulgular: Çalışmada vwh antijen ve ricof aktivitesi bakılmış 38 PV, 18 ET, 21 PMF ve 11 SMF olgusu mevcuttu. Bir PMF ve bir ET olgusunda konjenital VWH mevcuttu ve bu olgular çalışmadan çıkarıldı. Kalan hastaların özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. Polisitemia vera olgularının %10 'unda (n=4), ET olgularının %47'sinde (n=8), PMF olgularının %5 'inde (n=1) ve SMF olgularının %18'inde (n=2) tanı anı yada hastalık seyrinde EVWH saptanmıştır. Fakat vwh ricof/ vwh antijen oranı 0,7'nin altında kalan olguların çok daha fazla sayıda olduğu farkedilmiştir. PV vakalarının %50'sinde (n=19), ET vakalarının %58'inde (n=10), PMF vakalarının %45'inde (n=9), SMF vakalarının %54'ünde (n=6) vwh ricof/vwh antijen oranı 0,7 nin altında tespit edilmiştir. Oranı düşük tespit edilen olguların %31'inde lökosit sayısı 10.000/mm^3 üstünde, %43'ünde hematokrit %45'in üstünde, %61'inde trombosit 450.000/mm^3 üstünde olup MPV sadece %11'inde 11 fl üzerinde olduğu görüldü. Yine bu olguların %68'inde Jak2V617F mutasyonu pozitifti, %40'ında kemik iliğinde retikülin lif artışı olduğu görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Edinsel VWH, ET olgularında daha çok üzerinde durulan bir tablo gibi bilinse de KMPH olgularının her tipinde görülebileceği çalışmamızda görüldü. Literatüre göre edinsel VWH oranı PV, PMF olgularında daha az saptanmıştır (2,3). Sebebin, Mital ve arkadaşlarının EVWH tanısı için referans değerinin daha yüksek tutmasından ve kan grubu ayrımı yapmamasından kaynaklandığı görüşündeyiz. Ayrıca çalışmalarda EVWH olgularının tüm kriterleri karşılayıp karşılamadığı açık değildir. Edinsel VWH oranı düşük olduğu için ayrıntılı istatistik çalışması şimdilik yapılmamıştır. Esansiyel trombositoz olgularında EVWH oranı literatüre benzerdi (2,4). Sekonder MF olgularında daha evvel EVWH varlığından literatürde bahsedilmemiş ve bildirilmemiş olup çalışmamızda az sayıda olsa da yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: von Willebrand Disease, acquired, myeloproliferative, chronic

Kaynaklar

1. Mital A. et al, Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients, Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej, 2015;125(12); 914-919

2. Rottenstreich A. et al, Factors related to the development of acquired von Willebrand Syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera, European Journal of Internal Medicine, 2016

3. Mital A. et al, Acquired von Willebrand Syndrome during the course of myelofibrosis: Analysis of 32 cases, Adv Clin Exp Med, 2015; 24(6);1001-1006

4. Mital A. et al, Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera- retrospective analysis of 142 consecutive cases, Thrombosis Research, 2015; 136; 754-757

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen KMPH olgularının özellikleri

Özellikler	PV (n=38)	ET (n=17)	PMF (n=20)	SMF (n=11)
Cinsiyet (K/E)	16/22	3/14	13/7	4/7
Yaş (ort, min-max)	59,7 (25-84)	50,5 (18-72)	55,6 (34-79)	56,4 (38-88)
Lökosit (ort, mm³)	9.140	7.510	9.180	7.270
Trombosit (ort, mm³)	521.230	547.590	451.670	756.270
vwh antijen aktivitesi (ort, min-max))	110.8 (40-174)	110.1 (51-147)	151.2 (56-420)	143 (52-249)
vwh ricof aktivitesi (ortalama, min-max)	75.0 (15,2-124)	69.1 (15-136)	92.5 (18,6-221,5)	77.6 (30,4-141)

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-171 Referans Numarası: 413

DEL17P13.1 POZİTİF TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİ

Dilek Keskin[1], Gülseren Erkoca Göktolga[2], Esra Sert [3], Mustafa Nuri Yenerel[4]

[1]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı
[3]İü, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Akım Sitometri Laboratuvarı
[4]İü, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Tüylü hücreli lösemi (THL), masif splenomegali ile karakterize Hodgkin dışı lenfomaların nadir görülen yavaş seyirli tiplerinden biridir. Olgular, dalak büyüklüğüne bağlı şikayetler ya da sitopenilere bağlı şikayetler ile başvurmaktadırlar. Tüylü hücreli lösemiler içinde farklı immüntiplemeye sahip lösemiler mevcuttur. Varyant tip denilen bu olgularda del17p13.1 bildirilmiş olup tipik THL de şu ana kadar bildirilmiş bir olgu bulunmamaktadır. Olgu bu yönü ile eşsiz olduğu için sunulmuştur.

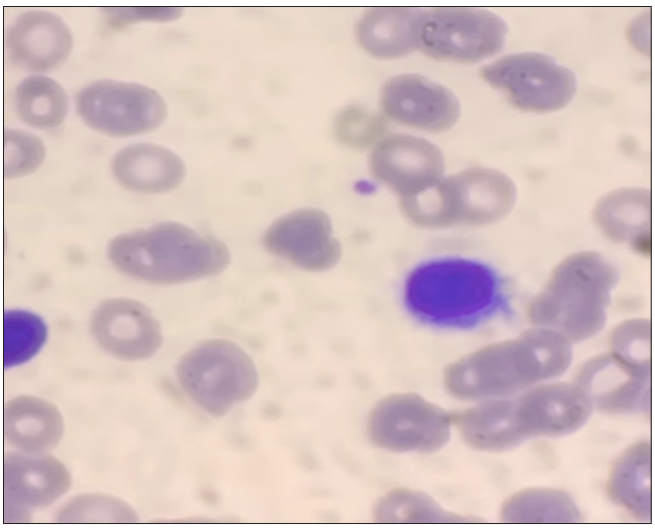
Olgu: Acile karın ağrısı ve ateş, halsizlik ile başvuran 54 yaşında erkek hasta servise masif splenomegali ve pansitopeni nedeniyle alınmış. Hematoloji'ye konsulte edilen olgu soluk, taşikardik, ateşli ve inguinale yaklaşan splenomegaliye sahipti. Geliş laboratuvarı Tablo 1'de gösterilmiş olup periferik yaymasında tüylü hücreli lösemi hücreleri saptandı (Resim 1). Nötropenik ateş nedeniyle kan kültürleri alınarak geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Olgunun kemik iliği aspirasyonu ve trefin biyopsisi yapıldı. Akım sitometrik incelemede CD20 pozitif hücre oranı %47,5 olup CD103, CD25 ve CD11c oranları sırası ile %55,1, %53,3, %57,7 saptandı (Resim 2,3). Trefin biyopside %95 selülarite artışı, orta dereceli retikülin lif artışı, Annexin A1, TRAP pozitif diffüz iğsi hücre infiltrasyonu görüldü. Trefin biyopside eritroid, myeloid seri silinmişti ve nadir megakaryosit yapıları mevcuttu. İnterfaz spesfik floresan in situ hibridizasyon- dual color yöntemi ile bakılan del17p13.1; incelenen hücrelerin %30'unda bulundu (Resim 4). Hastanın ağır nötropenisi ve enfeksiyona meyli nedeniyle öncelikle nötrofil sayısını artırmak hedeflendi ve peginterferon alfa 2a 135 mcg/hafta sc başlandı. Henüz yeterli nötrofil sayısı elde edilememiş olup pegile interferon alfa 2a ile tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Varyant THL olgularında nadiren del17p13.1 bildirilmiş olsa da olgumuz tipik THLdir. İmmünfenotipik özellikleri ile varyant olduğu düşünülmemiştir. Literatürde 17. kromozomda delesyonlar bildirilmiştir. Ancak q koluna ait kayıplar da mevcuttur (1,2).Peginterferon alfa 2a tedavisine henüz iki aydır devam eden olgu, yanıt değerlendirilmesi için erken dönemdedir. Literatürde klasik THL de del17p13.1 daha evvel bildirilmemiş olduğundan olgu bu yönüyle değerlidir. Henüz prognoza katkısını kestirmek mümkün değildir. Olgunun ailesinde erken yaşta kanser olguları olduğu için Li Fraumeni Sendromu için P53 mutasyonu gönderilmiştir, sonucu beklenmektedir.

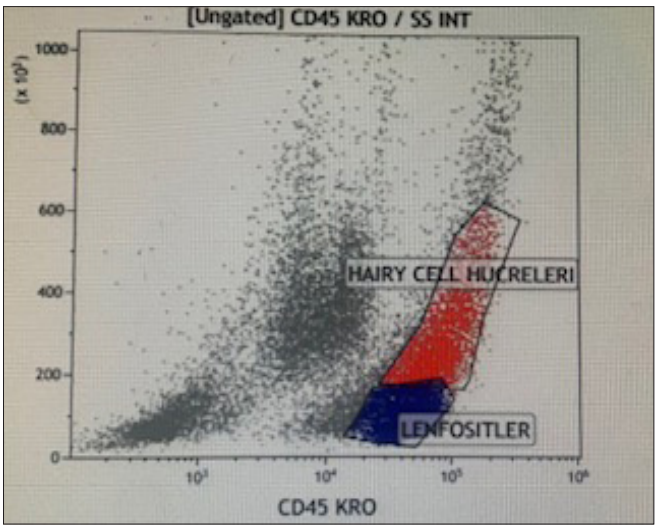
Anahtar kelimeler: Leukemia, Hairy Cell, 17p deletion

Kaynaklar

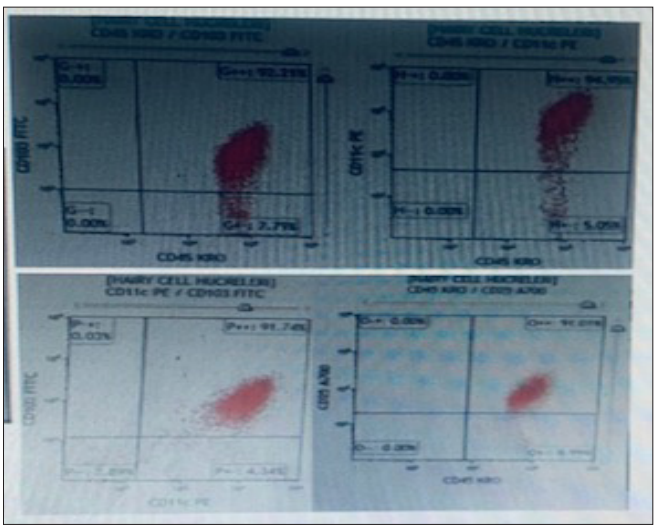
1. Chandralekha Ashangari, Divya Cheruku, Praveen K.Tumula, Hairy Cell Leukemia Variant, Blood, 2018;132(1); 5562
2. S L Hockley, et al, High-resolution genomic profiling in hairy cell leukemia-variant compared with typical hairy cell leukemia, Leukemia, 2021; 25(7):1189-92



Resim 1. Periferik yaymada orta büyüklükte tüylü hücreli lösemi hücresi



Resim 2. Kemik iliği akım sitometri grafiği



Resim 3. Kemik iliği akım sitometri grafikleri



Resim 4. del17p13.1 FISH görüntüsü

Tablo 1. Hastanın başvuru anı laboratuvarı	
Lökosit	3120*/ mm^3
Nötrofil/ monosit	1050*/210*/mm^3
Hemoglobin	8.8* gr/dl
Ortalama eritrosit hacmi	99* fl
Trombosit	43.000*/ mm^3
Laktat dehidrogenaz	152 IU/L
CRP	42* ng/dl
Ferritin	194 ng/dl
Vitamin B12	312 ng/ml
Folat	7 ng/ml
Albumin / total protein	3.8 / 6.3 gr/dl
Sedimentasyon	22 mm/ saat

Erişkin Akut Lösemiler

P-172 Referans Numarası: 536

AKUT MYLEOİD LÖSEMİ OLGUSUNDA TETRAPLÖİDİ

Merve Kakcı[1], Ömer Şeker[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Eda Çalışkan Yıldırım[3], İnci Alacacıoğlu[1], Hayri Güner Özsan[1], Fatih Demirkan[1], Oğuz Altungöz[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet: Tetraplöidi ve tetraplöidiye yakın (>80 kromozom) durumun (T/NT) AML de yaklaşık %1 hastada görülmektedir. Prognostik önemi ve optimal hastalık yönetimi hala belirsizliğini koruyan bir durumdur. Bu nadir görülen genetik değişikliği olan ve ek maligniteleri olan bir hastamızı sunduk ve literatürdeki güncel bilgileri derledik.

Anahtar kelimeler: AML,Tetraplöidi, near-tetraplöidi

Giriş: Tetraplöidi ve tetraplöidiye yakın (>80 kromozom) durumun (T/NT) AML de yaklaşık %1 hastada görülmektedir. Prognostik önemi ve optimal hastalık yönetimi hala belirsizliğini koruyan bir durumdur. Özellikle T/NT ye ek sitogenetik özelliklerin eklenmesi durumu daha karmaşık hale getirmektedir (1). 104 T/NT olan AML hastasının tarandığı bir çalışmada, vakalar FISH analizi, moleküler analiz, karyotip, risk durumu, OS, AKİT öyküsü ve KT öyküsüne göre 7 gruba ayrıldı. Ancak bu 7 grubun OS süreleri benzer bulundu. T/NT olmanın tüm risk sınıflarını ortadan kaldıracak kadar yüksek risk oluşturduğu düşünüldü. Ancak hastaların ilk remisyon sağlandıktan hemen sonra allogeneik kök hücre nakli olmasının prognoz üzerine olumlu etkisi bulunduğu düşünüldü (2).

Vaka: 73 yaşında erkek hasta. 2012 yılında evre 3 kolon müsinöz adenokanser tanısı almış. Hastaya hemikolektomi, ardından adjuvan 12 kür MDG kemaoterapisi uygulanmış. Hasta mart 2014 e kadar remisyonda izlenmiş. Mart 2014 te nüks gelişmiş. Nüks nedeni ile sitoredüktif cerrahi ve Hipertermik İntraoperatif Peritoneal Kemoterapi (HIPEC) uygulanmış. 6 kür FOLFOX kemoterapi rejimi uygulanmış. 2019 da prostat adenokarsinomu saptanmış. 37 kür RT uygulanmış. Hasta 2021 e kadar remisyonda izlenmiş. Mart 2020 de ince barsak adenokanseri saptanarak 12 kür FOLFİRİ rejimi uygulanmış. Hasta remisyonda izlenmeye devam ederken ocak 2022 de lökopeni saptanmış. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda; yaşa göre hipersellüler kemik iliği, her 3 seride displazi, megakaryositer seride belirgin displazi, çıplak nukleus, mikromegakaryositler, myeloid seride hipogranülasyon, eritroid seride binüklearite intersitoplazmik köprüleşme saptandı. Hastanın kemik iliği biyopsi bulguları da MDS ile uyumlu değerlendirildi. Hastanın kemik iliğinden alınan FISH sonucunda;EGR1 Lokusunda dengesizlik saptandı, analiz edilen hücrelerin yaklasık %15.5inde dört adet sentromerik alfasatellit 8 sinyali gözlendi, sentromerik 8 için diğer lokuslarda da benzer sinyaller gözlenmesi bu durum da tetraploid hücrelerden kaynaklanabilir, 7q22.1 7q31 20q12,20q13.12 negatif, hücrelerin %4.9unda dört kopya ATM (11q22) ve dört kopya p53(17p13) sinyalleri gözlendi. Hastanın kolon, ince barsak ve prostat kanseri öyküsünden dolayı lenalidomid başlanamadı. Hasta temmuz 2022 ye kadarMDS ile tedavisiz izlemde iken temmuz 2022 de nötrofil 200 10*3/uL saptandı. Periferik yaymasında blast izlendi. Kemik iliği aspirasyonunda myeloid naturde %80 blast izlendi. Hastaya AML tanısı kondu. Hastanın yaş ve komorbid hastalıklarından dolayı azasitidin 75 mg/m2 subkutan ve venetoklaks (100 mg ile başlanıp 400 mg a çıkıldı) tedavisi başlandı. 28. Gün sonunda yapılan kemik iliği aspirasyonunda %20-25 oranında myeloid blast izlendi. İndüksiyon tedavisine yanıt vermediği için refrakter hasta olarak değerlendirildi.

Tartışma ve Sonuç: T/NT, AML'de prognoz ve hasta yönetimi açısından belirsizliğini koruyan bir durumdur. Olgumuzda AML dahil 4 farklı türde primer malignite gelişmiştir. Olgumuzda MDS ve AML için yapılan FISH örneklemesinde p53 mutasyonu saptanmamıştır. Olgu primer tedaviye dirençli seyretmiştir. AML ve MDS'de yaklaşık %1 lik bir hasta grubunda T/NT saptandığı için olguyu sunmak ve çoklu malignite öyküsünü vurgulamak istedik. Çok merkezli geniş vaka serileri, az saptanan genetik anomalilerin maligniterlerdeki prognostik önemini ve tedavilerde revize edilmesi gereken kısımları daha net açığa çıkaracaktır.

Anahtar kelimeler: AML,Tetraplöidi, near-tetraplöidi

Kaynaklar

1. Xie J, Nachabe A, Hathaway L.J, Farah B, Berbari B, Li Y, Brown T.C, Schmid J.L, Socola F, Saba N.S & Safah H. The prognostic implications of tetraploidy/nearTetraploidy in acute myeloid leukemia: a case series and systematic review of the literatüre. Leukemia & Lymphoma; Pages 203-210 | Received 05 Jun 2020, Accepted 22 Aug 2020, Published online: 29 Sep 2020.
2. Berbari B, Behrens M.E, Hathaway L.J, Farah B, Baghian A, Tanios G.E, Brown T,C, Schmieg J.J, Safah H, Saba N.S. Tetraploidy in Acute Myeloid Leukemia Is Associated with Poor Outcomes Regardless of the Presence of Favorable Risk Features, and Requires an Allogeneic Stem Cell Transplant in First Remission. Blood (2017) 130 (Supplement 1): 1308.

Pediatrik Akut Lösemiler

P-173 Referans Numarası: 151

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI ÇOCUKLARDA YOĞUN KEMOTERAPİ SIRASINDA GÖZLENEN AKUT KOMPLİKASYONLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ülkü Miray Yıldırım[1], Funda Tekkeşin[1], Fikret Asarcıklı[1], Begüm Şirin Koç[1], Selime Aydoğdu[1], Suar Çakı Kılıç[1]

[1]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen malignitedir ve 15 yaş altında görülen tüm malignitelerin %25'ini oluşturur.[1] Prognozu belirleyen risk faktörlerinin tanımlanması, riske dayalı tedavi modalitelerinin kullanılması ile son 5 dekadda tedavideki başarı oranı %90'ın üzerine çıkmıştır.[2] Tüm bu gelişmelere rağmen ALL çocukluk çağı mortalitesinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve bu durumun önemli nedenlerinden biri tedavi ilişkili komplikasyonlardır. Gelişen bu komplikasyonların kendisi hastanın hayatını tehdit edebileceği gibi tedavide gecikmelere, iptallere veya tedavide kullanılan ilaçlarda doz azaltımı yapmaya neden olarak tedavinin etkinliğini azaltabilir ve hatta relaps sıklığının artmasına neden olabilir.[3,4] Bu çalışma ile ALL IC BFM 2009 protokolüne göre tedavi ettiğimiz ALL tanılı hastaların yoğun kemoterapi aldıkları dönemde gelişen komplikasyonlar değerlendirildi.

Metodoloji: Çalışmaya 2016 - 2021 tarihleri arasında tedavi edilen 1 ile 18 yaş arası 47 ALL tanılı hasta dahil edildi. Bir yaşın altında olanlar ve Down sendromlu hastalar tedavilerinde kullanılan protokolün farklı olması nedeni ile değerlendirmeye alınmadı. Her hastanın yasal temsilcisinden onam alındı.

Bulgular: Otuziki hastada enfeksiyöz komplikasyon izlendi. Febril nötropeni en sık enfeksiyon ilişkili komplikasyon olup 28 hastada izlendi (59.5%). Bunu sırası ile idrar yolu enfeksiyonu (n=5), katater ilişkili enfeksiyon (n=4), üst solunum yolu enfeksiyonu (n=4) izlemekteydi. Gastrointestinal komplikasyonlar 17 hastada görüldü. On hastada (21.2

%) toksik hepatit atağı izlendi. Bunların 5'i (45.4%) yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında, üçü (27.2%) ise reindüksiyon sırasında gelişti.

Mukozit yaşayan dokuz hastada gelişen 15 mukozit atağının 9'u (52.9%) konsolidasyon tedavileri sırasında, 3'ü (17.6%) reindüksiyon sırasında izlendi. Bir hastada diare gelişti. Oniki hasta ilaç ilişkili reaksiyon yaşamış olup tümü asparaginaz türevleri ile ilişkiliydi. L-asparaginaz ilişkili reaksiyonların üçü (25%) indüksiyon, dördü (33.3%) konsolidasyon, 5'i (41.6%) ise reindüksiyon fazında gerçekleşti. Peg-asparaginase ile gelişen reaksiyonların ikisi de konsolidasyon fazında idi.

Hastaların dördünde trombotik komplikasyonlar izlendi ve tümü tedavinin indüksiyon kısmında gelişti. Nörolojik komplikasyonlar iki hastada görüldü ve her ikisi de indüksiyon sırasında meydana geldi. Ek olarak iki hastada hiperglisemi görüldü. Hipertrigliseridemi, nefropati, depresyon ve görme bozukluğu birer hastada izlendi. Toplam dokuz hasta tanı anından idame tedavisinin başlangıcına kadar olan yoğun kemoterapi sırasında hiçbir komplikasyon yaşamadı.

Sonuç: Antilösemik tedavilerde gelişme, destek bakım tedavileri ve risk tabanlı tedavi yaklaşımı ile pediatrik ALL'de başarı oranları %90'ın üzerine çıkmıştır. Bu gelişmelere rağmen tedavi ilişkili komplikasyonlar halen morbidite mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Hastalar tam donanımlı kanser tedavi merkezlerinde tedavi edilmelidir. Hasta aileleri gelişebilecek komplikasyonların belirti ve bulguları hakkında bilgilendirilerek hastaneye en kısa zamanda başvuru yapmaları sağlanmalıdır. Bazı komplikasyonların tedavinin belirli aşamalarında daha çok görülebileceği bilinmelidir. Sık görülmeyen komplikasyonlar da akılda tutulmalı ve erken müdehale sağlanmalıdır. Tedavi yan etkilerini en aza indirmek için hastaya özel risk faktörleri belirlenerek bireysel tedavi seçenekleri uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağı, akut komplikasyonlar

Kaynaklar

1. Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, Van Dyne EA, White A. Rates and Trends of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia - United States, 2001-2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(36):950-954.
2. Kiem Hao T, Nhu Hiep P, Kim Hoa NT, Van Ha C. Causes of Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Hue Central Hospital for 10 Years (2008-2018). Global Pediatric Health. January 2020.
3. Hough R, Vora A. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):251-258.
4. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH, ed. Childhood Leukemias. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013:660-700.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-174 Referans Numarası: 538

REKOMBİNANT ADENOZİN DEAMİNAZ ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ İLE İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN ÜÇ OLGU

Dilek Kaçar[1], Özlem Arman Bilir[1], Melek Işık[1], Zeliha Güzelküçük[1], Turan Bayhan[1], Dilek Gürlek Gökçebay[1], Ayşe Metin[2], Neşe Yaralı[1], Namık Yaşar Özbek[1]

[1]Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği
[2]Ankara Şehir Hastanesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği

Giriş: Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği, ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ve ekstra-immün komplikasyonlara sebep olan otozomal resesif bir pürin metabolizması bozukluğudur. Temel tedavi yaklaşımı; hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), gen tedavisi veya enzim replasman tedavisi (ERT) ile ADA aktivitesinin yerine konmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1990'da onaylanmasından sonra kullanılmaya başlanan pegile sığır ADA (pegademase, Adagen®) ile immün trombositopeni ve hemolitik anemi gibi immün komplikasyonlar bildirilmiştir.Günümüzde pegile rekombinant ADA (elapegademase, Revcovi®) tercih edilen ERT'dir. Pegile rekombinant ADA ile ilişkili immün hemolitik anemi FDA onayı aldığı 2018'den itibaren bildirilmemiştir. Burada, Revcovi ilişkili immün hemolitik anemi görülen 3 olgu sunulmuştur.

1. Olgu: Dört aylıkken AKİY'li erkek hasta, ADA eksikliği tanısı aldı ve hastaya Revcovi tedavisi başlandı. Tedavinin 1. ayında, belirgin hemoglobin (Hgb) düşüklüğü olmaksızın IgG'li direkt antiglobulin testi (DAT) 2+ saptandı ve retikülosit %4,5'e yükseldi. Eş zamanlı olarak CMV aktivasyonu gelişti ve hastaya anti-CMV tedavi verildi. Bir ay içinde DAT negatifleşti. Dokuz aylıkken HKHN yapılıncaya kadar ERT'ye devam edildi. Naklin 3. ayında hastanın sepsisten geçmesi ve epileptik spazmları sebebi ile ERT'ye tekrar başlandı. Ancak 2 doz sonrasında aniden Hgb 6g/dL'ye düşerken, retikülosit %11'e yükseldi, DAT IgG'li 4+, komplemanlı 3+ saptandı. Hastaya IVIG ve steroid verildi, biyolojik uygun eritrosit transfüzyonu yapıldı ve ERT kesildi. Nakil sonrası 14. ayında olan hasta 2 kez daha hemolitik atak geçirdi. İmmünsupresif olarak sirolimus ve mikofenolat mofetil verilen hastanın DAT pozitifliği devam etmektedir.

2. Olgu: Dört aylık, ADA eksikliği ve Fallot tetralojisi tanıları olan kız hasta sepsis sebebi ile hastanemiz yoğun bakım ünitesinde izlenirken Hgb değeri 8,2 g/dL'ye düştü. Retikülosit oranı %7 iken IgG'li DAT 2+ olarak saptandı. Hastaya bir önceki hafta Revcovi başlandığı ve tedaviden önce Hgb değerinin 13,7 g/dL olduğu öğrenildi. Hastanın ERT'si kesilerek IVIG verildi. Ancak sepsis tablosu göz önüne alınarak Hgb değeri sabit kalan hastaya 10 gün aradan sonra tekrar ERT başlandı. Yaklaşık 5 haftalık yoğun bakım takibinde retikülosit oranı %4-5 arasında seyrederken IgG'li DAT 2+ idi. Belirgin Hgb düşüklüğü olmasa da konjenital kalp hastalığı ve solunum sıkıntısı nedeniyle hastaya 6 kez çapraz karşılaştırma uygun eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hasta, alt solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile kaybedildi.

3. Olgu: Yenidoğan döneminde alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında lenfopenisi fark edilen kız bebek ADA eksikliği tanısı aldı. Bir aylıkken, Revcovi başlanmadan önce DAT negatifti. Ancak 1 aylık tedavi sonunda IgG'li DAT 2+ olarak saptanırken retikülosit oranı %12,4'e yükseldi. Eş zamanlı olarak CMV aktivasyonu gözlenen hastaya gansiklovir başlandı. Hastanın Hgb değerleri sabit kalırken, IgG'li DAT pozitifliği devam etti. Beş aylıkken HKHN yapılıncaya kadar ERT'si kesilmeyen hastanı nakil sonrası 1. ay içinde gansiklovir tedavisi ve belirgin hemoliz bulgusu olmaksızın IgG'li DAT pozitifliği devam etmektedir.

Sonuç: Adenozin deamninaz eksikliği tanısı olan hastalarda, özellikle geç başlangıçlı gruplarda, ERT ile enzim düzeyleri artan hastalarda ve HKHN sonrası immün disregülasyon ile ilişkili immün hemolitik anemi gelişebilir. Hastalarda gelişen CMV aktivasyonu ve tedavisi, bakteriyel enfeksiyonlar immünsupresyon ve immündisregülasyon aracılığı ile hemolizin seyrini etkileyebilir. Adenozin deaminaz eksikliği olan hastalar yeni geliştirilen ERT'ler de dahil olmak üzere tedavilerinin her aşamasında immün hemolitik anemi için yakından izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: adenozin deaminaz, enzim replasman tedavisi, immün hemolitik anemi

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-175 Referans Numarası: 94

D-DİMER, PROTROMBİN FRAGMANI F1+2 VE TROMBİN ANTİTROMBİN KOMPLEKSİ GİBİ TROMBİN ÜRETİM PARAMETRELERİ VE BİYOBELİRTEÇLER.

Priya Ray[1], Bulent Kantarcioglu[2], Fakiha Siddiqui[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa.
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

Giriş: Pulmoner emboli (PE), bir pıhtının pulmoner dolaşıma giderek pulmoner arterlerde tıkanmaya neden olmasıyla ortaya çıkan ciddi bir durumdur. Yaygın semptomlar arasında ani nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi bulunur. Kalp hastalığı, çeşitli kanserler, ameliyatlar, uzun süreli hareketsizlik, sigara kullanımı, obezite ve hamilelik gibi tıbbi durumlar tanımlanmış risk faktörleridir. Bu bağlamda trombin üretim testleri pıhtılaşma ve oluşabilecek potansiyel trombozu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Trombin üretim testlerinde kullanılan bazı parametreler, tepe (peak) trombin üretimi (belirli bir zamanda üretilen en yüksek trombin miktarı), endojen trombin potansiyeli (ETP, pıhtılaşma başladıktan sonra plazma tarafından üretilebilen trombin miktarı) ve gecikme süresidir (Lag time; trombinin üretilmesi için geçen süre). Pıhtılaşma ve tromboz tanımlamasında bir diğer önemli nokta biyobelirteçlerdir. Bazı önemli biyobelirteçler protrombin fragmanı F1+2 (protrombin trombine dönüştürüldüğünde ve trombozun teşhisine yardımcı olduğunda yapılır), trombin antitrombin kompleksi (TAT; pıhtılaşmanın aktivasyonunu gösterir) ve d-dimerdir (kandan sonra üretilen bir protein) (Şekil 1).

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışma, PE'li hastalardan 24-72 saat içinde toplanan 150 örnek kullanılarak yürütüldü. Bu örneklerde, F1+2, TAT ve D-dimer düzeylerini ölçmek için sandviç ELISA yöntemleri kullanıldı. Örneklerde trombin oluşumunu ölçmek için florojenik test kullanıldı. Kontrol grubu, 50 normal insan plazması (NHP) örneğinden oluşuyordu.

İstatistiksel Analiz: Parametreler ve biyobelirteçler arasındaki istatistiksel anlamlılık ve korelasyonu belirlemek için Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyonu gibi istatistiksel yöntemler PRISM GraphPad programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Sonuçlar, Ortalama ± Standart Sapma kullanılarak derlendi. Tepe trombin seviyeleri, NHP'de 158.46 ± 31.46 nM'iken PE hastalarında 87.94 ± 88.61 nM'ye düştüğü, ETP seviyeleri NHP'de 713.37 ± 199.97 nM*dk'dan PE hastalarında 580.43 ± 539.54 nM*dk'ya düştüğü görüldü (Şekil 2).

Öte yandan, gecikme süresi NHP'de 2,61 ± 0,62 dakikadan PE hastalarında 4,79 ± 10,18 dakikaya çıkmaktadır. Biyobelirteçler için, PE hastalarında her üçü de NHP'ye kıyasla arttı. PE hastalarında F1+2 seviyeleri NHP'de 294.19 ± 104.99 pmol/L'den 936.36 ± 802.11 pmol/L'ye yükseldiği, TAT seviyelerinin NHP'de 2.29 ± 1.13 µg/L'den PE hastalarında 40.04 ± 60.76 µg/L'ye yükseldiği, ve D-dimer seviyeleri NHP'de 182.55 ± 205.77 ng/L'den PE hastalarında 6715.63 ± 5160.73 ng/L'ye yükseldiği saptandı. Korelasyon analizinde, tepe trombinin F1+2 ile 0.22'lik bir korelasyon r-değeri olduğu, ancak TAT ve D-dimer ile sadece 0.11'lik bir r-değeri olduğu görüldü. F1+2'nin r-değeri TAT ile 0,55 ve D-dimer ile 0,28 ve TAT'ın r-değeri D-dimer ile 0,49 olduğu saptandı (Şekil 3).

PE şiddeti ile karşılaştırıldığında, tüm biyobelirteç seviyeleri, şiddet arttıkça önemli ölçüde arttığı görüldü. Tepe trombin ve ETP için, düşük risk PE ve submasif PE'de seviyeler benzer bulunurken, masif PE'de önemli ölçüde azaldığı görüldü. Öte yandan, düşük dereceli PE ve submasif PE'de gecikme süresi seviyeleri benzer, masif PE'de önemli ölçüde arttığı saptanmıştır.

Tartışma: NHP'ye kıyasla (tepe trombin ve ETP düzeylerinde görüldüğü gibi) trombin üretim parametrelerinde belirgin düşüş, pıhtılaşma faktörlerinin tüketimine ilişkin bir bulgudur. Öte yandan, NHP'ye göre gecikme süresindeki artış, trombin oluşumundaki gecikmeden kaynaklanmaktadır. Trombin biyobelirteçlerindeki (F1+2, TAT ve D-dimer) artış, PE hastalarında pıhtılaşma sürecinin sürekli aktive olduğunu düşündürmektedir. Korelasyonla analizinde saptanan, tüm biyobelirteçler arasında pozitif bir korelasyon olduğu, tepe trombin seviyeleri ile F1+2 arasında pozitif bir korelasyon olduğu bu parametrelerin VTE gelişimde birlikte hareket ettiklerini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Trombin üretimi, Protrombin fragment, Trombin antitrombin kompleks, Biyobelirteçler.

Kaynaklar

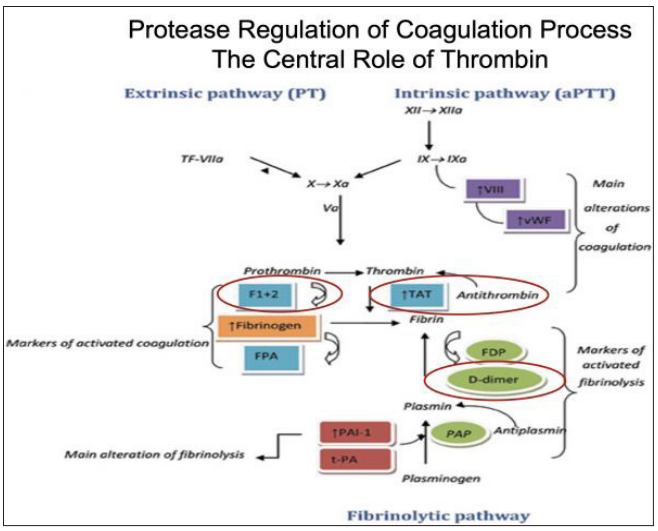
1- Duarte RCF, Ferreira CN, Rios DRA, Reis HJD, Carvalho Mdas G. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: Perspectives and Limitations. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568585/, 2017.

2- Lluis M. Martínez SEPMAGCSO. Sandwich Elisa. Sepmag. https://www.sepmag.eu/blog/sandwich-elisa.

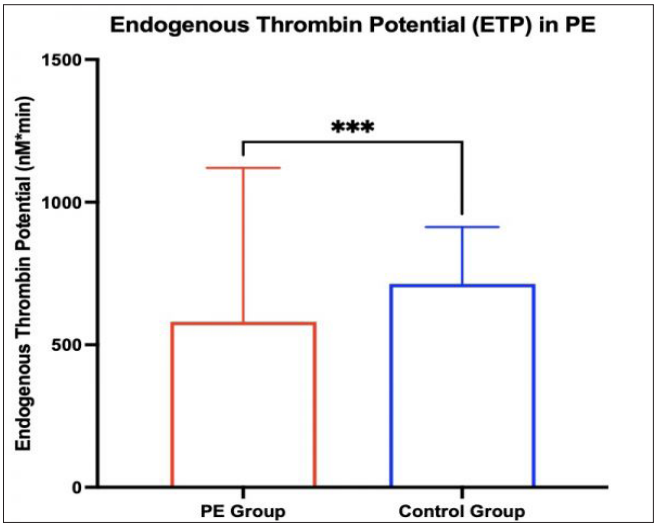
3- Ota S;Wada H;Abe Y;Yamada E;Sakaguchi A;Nishioka J;Hatada T;Ishikura K;Yamada N;Sudo A;Uchida A;Nobori T; Elevated levels of prothrombin fragment 1 + 2 indicate high risk of thrombosis. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160575/.

4- Pulmonary embolism. Mayo Clinic. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pulmonary-embolism/symptoms-causes/syc-20354647#:~:text=Pulmonary%20embolism%20is%20a%20blockage,body%20(deep%20vein%20thrombosis). Published June 13, 2020.

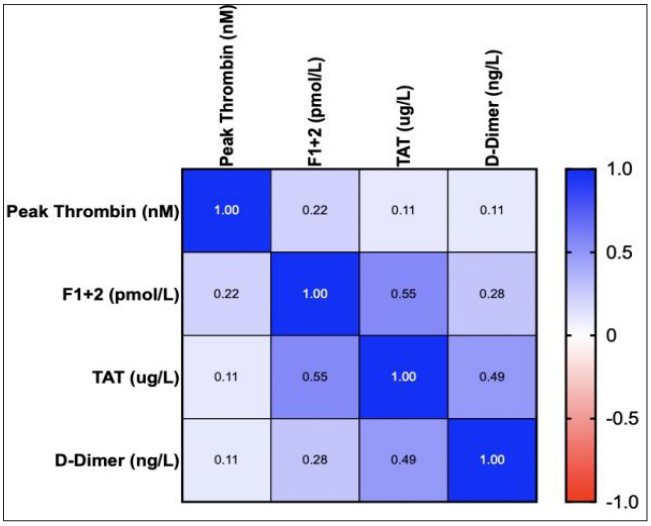
5- Rimpo K, Tanaka A, Ukai M, Ishikawa Y, Hirabayashi M, Shoyama T. Thrombin-antithrombin complex measurement using a point-of-care testing device for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs. PloS one. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179255/. Published October 10, 2018.



Şekil 1.



Şekil 2



Şekil 3

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-176 Referans Numarası: 539

TÜRKİYE'DEN BİLDİRİLEN İLK HEMOGLOBİN SAN DIEGO OLGUSUNUN SON BEŞ YILI

Serkan Ünal[1], Sinem Burcu Kocaer[2]

[1]Kastamonu Eğiyim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Kastamonu Eğiyim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Giriş: Oksijene yüksek afiniteli hemoglobin varyantları, konjenital eritrositozun oldukça nadir sebepleridir ve dünyada çok sayıda oksijene yüksek afiniteli hemoglobin varyantı tanımlanmıştır. Otozomal dominant kalıtımın gösterildiği bu varyantlar arasından bir kısmı Türkiye'de de tespit edilmiştir. Turkish Journal of Hematolgy 2017 son sayısında, Ebru Yılmaz Keskin ve arkadaşları tarından Türkiye'nin ilk oksijene yüksek afiniteli hemoglobin San Diego olgusu ve ailesi bildirimiştir. Üzerinden geçen beş sene içerisinde ailenin yaşadığı Kastamonu ilinde, olguların takibi ve olası yeni olguların tespiti ve ailede gelişen ek bulgular, flebotomi sıklıkları gibi konuların gözlemi mümkün olmamıştır. Biz burada aile ile ilgili son güncel bilgileri ve olası yeni vakaları paylaşmayı amaçladık.

Bilgiler ve Gözlem: İlk bildiride aile üyelerinden sekizinde hemoglobin varyantı tespit edilmiştir. İlk tespit edilen olgunun baş ağrısı, halsizlik gibi yakınmalar ile başvurusunda aile üyelerinin tekrar hastaneye başvurusu ve rutin laboratuar tetkiklerinin gerçekleştirilmesi önerilmiştir. 8 aile üyesine ek olarak, yeni evlilikler ve gerçekleşen doğumlar sonrası olası 3 yeni olgu daha tespit edilmiştir. Eritrositoz etiyolojisini açıklayacak tetkikleri halen devam etmekte olan olgular için anormal hemoglobin varyantını tespit edebilmek gerekliliği mevcuttur.

Olguların bir senelik takibi süresince, hiç biri ani-aggregan tedavi kullanmamıştır. Sadece bir olguda ek hipertansiyon varlığı ve anti hipertansif kullanımı mevcuttur. Olgulardan sadece ikisine, bir yıl içerisinde ikişer kere flebotomi gerçekleştirilmiştir. Olguların ortalama hemoglobin seviyeleri 18.3 gr/ dl (17.1 - 19.6 gr/dl) olarak hesaplanmıştır. Olguların tümünde ortak semptom ve bulgular mevcuttur. Halsizlik, yorgunluk, eklem ağrıları tarif etmekte olan olgular hipotiroidi, diabetes mellitus ve romatolojik hastalıklar açısından tetkik edilmiştir. TSH, T4, HbA1C, anti nükleer antikor, anti CCP ve anti-Ds DNA tetkikleri olası ortak bir bulgu ve semptom etiyolojisi tespiti için gerçekleştirilmiştir.Olguların hiç birinde hipotiroidi ve diabetes mellitus tespit edilmemiştir.Olguların tamamında romatolojik otoantikorlar negatif olarak saptanmış ve semptomların etiyolojisinde eritrositozun ön planda olduğu düşünülmüştür.

Sonuç: OD kalıtım gösteren bu hemoglobin varyantı için, yeni aile üyelerinin de taranması gereklidir fakat bu varyantı tespit edebilecek hemoglobin elektroforez yöntemlerine ulaşım kısıtlılığı vardır. Ailelerin konu hakkında bilgilendirilmesi ve yeni gebelikler öncesi ve süresince perinatolojik takiplere yönlendirilmesi düşünülebilir.Olguların semptomları ve bulgularının ayrıntılı incelenip, ek etiyolojik değerlendirmelerin de gerçekleştirilmesi eşlik eden ortak bir hastalık grubunun da tespitini kolaylaştırabilir. Her olgu ayrı ayrı değerlendirilerek flebotomi sıklıkları semptom ve bulgularına göre kişiselleştirilebilir.Ülkemiz genelinde tespit edilmiş tüm hemoglobin varyantlarının ortak bir kohort olarak toplanması ve sonuçlarının bildirilmesi de literatüre olumlu katkı sağlayabilir.

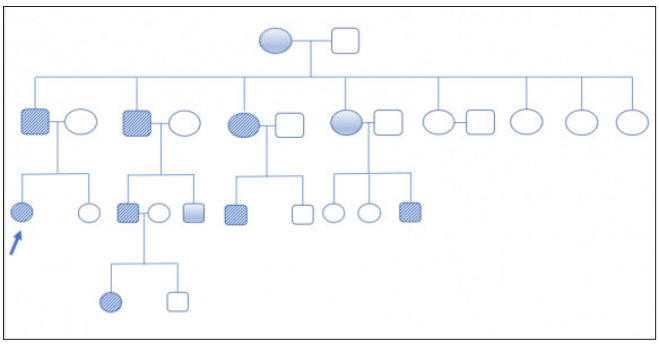
Anahtar kelimeler: hemoglobin, varyant, oksijen, san diego, kastamonu

Kaynaklar

1- Turk J Haematol. 2017 Dec 1;34(4):372-373. doi: 10.4274/tjh.2017.0213. Epub 2017 Aug 23.

First Observation of Hemoglobin San Diego, a High Oxygen Affinity Hemoglobin Variant, in Turkey

Ebru Yılmaz Keskin 1, Ali Fettah 1, Ana Catarina Oliveira 2, Şule Toprak 1, Andreia Lopes 2, Celeste Bento 2 3



Şekil 1. Aile ağacı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-177 Referans Numarası: 152

NÖROFİBROMATOZİS 1 VE HODGKİN LENFOMA: VAKA SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Ülkü Miray Yıldırım[1], Rejin Kebudi[1], Gülçin Yeğen[2], Hüseyin Saffet Beköz[3], Leylagül Kaynar[3]

[1]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji-onkoloji
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Giriş: Nörofibromatozis 1 (NF1), 17. kromozomda bulunan NF1 genindeki otozomal dominant mutasyonlar sonucu oluşan, hiperpigmente maküller (café-au-lait makülleri), aksiller çillenme, nörofibromlar, Lisch nodülleri, kemik displazileri ve optik yol gliomları ile karakterize nörokutanöz bir bozukluk ve tümör yatkınlık sendromudur. *NF1* mutasyonu taşıyan bireylerde genel popülasyona kıyasla 4-5 kat artmış malignite gelişme riski bulunmaktadır.[1,2] NF1 ile en sık ilişkili olduğu bilinen solid tümörler gliomlar, malign periferal sinir kılıfı tümörü, feokromasitoma, rabdomiyosarkoma, gastrointestinal stromal tümör, meme kanseri ve melanom olup hematolojik maligniteler lösemiler ve Hodgkin dışı lenfomalardır. NF1 ile Hodgkin lenfoma birlikteliği oldukça nadir olup literatürde bildirilmiş 9 vaka bulunmaktadır.[3-9] Burada çocukluk çağında optik gliom nedeni ile tedavi edilen ve takibinde Hodgkin lenfoma gelişen adolesan vaka sunulmuştur.

Olgu sunumu: Altı yaşında kız görmede azalma şikayeti ile başvurdu. 18 aylıkken gövdede *café-au-lait* lekeleri farkedildiği öğrenildi. Manyetik rezonans görüntülemede (MRI) sağ optik sinir boyunca sol optik sinirin prekiazmatik komponentinde optik gliom ile uyumlu fuziform kalınlaşma ve bilateral serebellar hemisferler, brakium pontis, sol pontomezensefalik nöral parankimde hamartomlar görüldü. Hastaya optik gliom tanısı koyuldu ve görme kaybı gelişmiş olması nedeni ile vinkristin ve karboplatin içeren kemoterapi başlandı. Bir yıllık tedavi sonunda görmede düzelme ve görüntüleme bulgularında gerileme izlenerek tedavi kesildi. Onsekiz yaşında servikal ve supraklavikular bölgede lenfadenomegali gelişti. Ultrasonografik olarak patolojik özellikler taşıması nedeni ile lenf nodlarından eksizyonel biyopsi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucunda CD30, Pax-5, EBV-LMP ve fascin ile pozitif, CD15 ile negatif boyanma özelliği gösteren Hodgkin lenfoma- miks selüler tip tanısı aldı. PET-BT ile Evre IIIsA olarak evrelendi. Dört kür ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazine) uygulandı. NF1 olması nedeni ile ikincil malignite gelişme riski nedeni ile radyoterapi uygulanmadı. Tedavisi tam remisyon sağlanarak kesildi. Üç yıllık izlem sonunda mediastinal lenf nodlarından nüks gelişti ve Evre IIA olarak değerlendirildi.. Bir kür brentuximab+gemcitabin ve bir kür de brentuximab+ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) ile tedavi sonrası otolog kök hücre toplandı. İki kür kemoterapi sonrası çekilen PET/BT'de tam remisyon sağlandığı görüldükten sonra yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygulandı. Nakil sonrası brentuximab tedavisine devam edilmesi planlandı.

Tartışma: Nörofibromatozis 1, otozomal dominant kalıtılan bir tümör yatkınlık sendromudur. NF1 ile ilişkilendirilmiş hematolojik maligniteler lösemiler ve Hodgkin dışı lenfomalardır. Hodgkin lenfoma ile birlikteliği oldukça nadir olup literatürde dokuz vaka bildirilmiştir. NF1 tanılı hastaların takiplerinde saptanabilen lenfadenomegaliler, bu bireylerde nadir de olsa Hodgkin lenfoma gelişebileceği akılda tutularak dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Nörofibromatozis 1, Hodgkin Lenfoma, kanser yatkınlık sendromu, pediatri

Kaynaklar

1. Kebudi R. Neurofibromatosis and cancer. Turk Arch Pediatr. 2008;43:80-83.
2. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. Br J Cancer. 2013;108(1):193-198.
3. Narod S, Stiller C, Lenoir G. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. Br J Cancer. 1991;63:993-999.
4. Natori H, Tanaka K, Shiraishi K, Osabe S, Jojima H, Honda J et al. Hodgkin's disease in a patient with neurofibromatosis. Am J Hematol. 1994;45(4):348–349.
5. Dang JD, Cohen PR. Segmental neurofibromatosis and malignancy. Skinmed. 2010;8(3):156-159.
6. Vázquez-Osorio I, Duat-Rodríguez A, García-Martínez FJ, Torrelo A, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A. Cutaneous and Systemic Findings in Mosaic Neurofibromatosis Type 1. Pediatr Dermatol. 2017;34(3):271-276.
7. İncecik F, Altunbaşak Ş, Hergüner MÖ, Bayram İ, Küpeli S, Demirbilek H. Oncologic manifestations in children with neurofibromatosis type 1 in Turkey. Turk J Pediatr. 2013;55(3):266-270.
8. Bergqvist C, Hemery F, Jannic A, Ferkal S, Wolkenstein P. Lymphoproliferative malignancies in patients with neurofibromatosis 1. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):230.
9. Cabrera TB, Wang W, Yedururi S, Slopis JM, Steiner RE, Rytting ME, et al. Coincidental Expression of Classic Hodgkin Lymphoma and Neurofibromatosis Type I and Literature Review. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(4):e535-538.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-178 Referans Numarası: 540

İNTENSİF TEDAVİ VERİLEMEYEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA VENETOKLAKS TEDAVİSİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Soykan Biçim[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Ahmet Kaya[1], Emine Hidayet[1], Salih Cırık[1]

[1]*İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erşkin Hematoloji Kliniği*

Özet: Venetoklaks başta kronik lenfositik lösemi, akut myeloid lösemi ve yüksek riskli miyelodisplastik sendrom gibi hastalıklarda kullanılabilen selektif B hücreli lenfoma (Bcl 2) inhibitörüdür. Çalışmada akut myeloid lösemide hipometile edici ajanlar veya düşük doz sitarabin ile kombine olarak kullanılabilen bu ilacın tedavi yanıtlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. 21 hasta azasitidin, 10 hasta desitabin, 5 hasta ise düşük doz sitarabin tedavisi almışlardır (n=36). 33 hastada tedavi süresince antifungal profilaksisinde posakonazol kullanılmıştır. Düşük doz sitarabin ve azasitidin kombinasyonlarının desitabin kombinasyonlarına göre daha uzun sağ kalım süresine ulaşabildikleri gözlemlenmiştir.

Giriş: Venetoklaks başta kronik lenfositik lösemi, akut myeloid lösemi (AML) ve yüksek riskli miyelodisplastik sendrom gibi hastalıklarda kullanılabilen selektif B hücreli lenfoma (Bcl 2) inhibitörüdür. Başta yaşlı hastalar olmak üzere AML tedavisinde daha güçlü ve hedefe yönelik ilaç ve tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla hastalığın tedavisinde kullanıma sunulan venetoklaks ile kombine edilen ajanların tedavi yanıtları karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada kullanılan veriler İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Erişkin Hematoloji Kliniğinde yatarak tedavi gören hastaların elektronik ve yazılı hasta kayıtlarının retrospektifincelenmesi ile elde edilmiştir. Verilerin istatistiki analizi, genel sağkalım eğrileri SPSS yazılım paketinde (SPSS 21.0 Inc., Chicago, IL, ABD) Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak elde edildi.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen toplam 36 AML tanılı hastanın %55'i erkek (n=20), %45'i kadın (n=16) hastalardan oluşmaktadır. Medyan yaş 71 (n=36-89), median sağ kalım 6.67 ay (n=1-19 ay) olarak gözlemlenmiştir (Tablo 1). Cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise kadınlarda median sağ kalım 7.43 ay, erkeklerde ise 5.59 ay olarak saptanmıştır. Hastalar medyan 3(n=1-10) siklüs tedavi alabilmiştir. 21 hasta azasitidin, 10 hasta desitabin,5 hasta ise düşük doz sitarabin tedavisi almışlardır. 33 hastada tedavi süresince profilaktik olarak posakonazol kullanılmıştır. Azasitidin kombinasyonu ile venetoklaks tedavisi alan hastaların median sağ kalım 6.57 ay, desitabin kombinasyonu alanlarda 5.3 ay, düşük doz sitarabin kombinasyonu alanlarda ise 7 ay olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 2). Hastaların tamamına yakınında (n=%92.7) grade 2 ve üstünde nötropeni gözlemlenmiş olup, 2 hastada posakonazol profilaksisine rağmen mukormiköz saptanmıştır.

Tartışma: Selektif Bcl 2 inhibitörü olan venetoklaks öncelikle kronik lenfositik lösemi için onay almakla birlikte sonrasında 2018 yılında akut myeloid lösemi hastalarında kullanım onayı almıştır.

Faz 3 çalışmasının sonuçlarına göre venetoklaks ve azasitidin kombinasyonu, yoğun tedaviye uygun olmayan akut miyeloid lösemili tedavi almamış hastalarda ortalama 20.5 aylık takipte median genel sağkalım, tek başına azasitidin ile 9.6 ay, venetoklaks ile azasitidin kombinasyonu şeklinde 14.7 ay idi (1).

Bir diğer çalışmada ise venetoklaks ve desitabin kombinasyonu tedavi almamış hastalarda median genel sağkalım, 18.1ay olarak gözlemlenmiştir(2). Sitarabinde ise; tek başına düşük doz sitarabin alan hastalarda median genel sağkalım4.1 ay, venetoklaks ile kombinasyon şeklinde kullanılan hastalarda ise 8.4 ay olarak saptanmıştır (3).

Yapılan çalışmada ise azasitidin kombinasyonu ile venetoklaks tedavisi alan hastaların median sağ kalım 6.57 ay, desitabin kombinasyonu alanlarda 5.3 ay, düşük doz sitarabin kombinasyonu alanlarda ise 7 ay olduğu gözlemlenmiştir. Daha önceden yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük doz sitarabin tedavisindeki genel sağ kalımındiğer kombinasyonlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir.

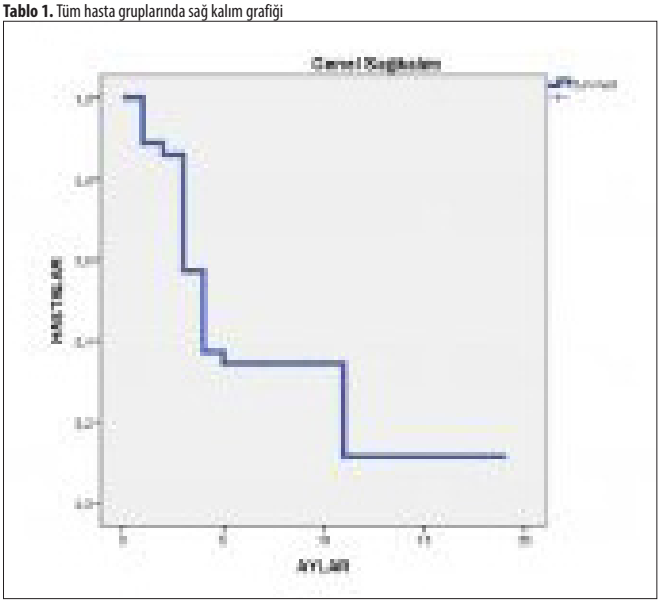
Sonuç: Düşük doz sitarabin ve azasitidinin venetoklaks ile olan kombinasyonları intensif tedavi verilemeyen hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Bu konuda hasta sayısının fazla ve grup dağılımının daha homojen olduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Venetoclax, Azacytidine, Decitabine, Cytarabine, Acute Myeloid Leukemia

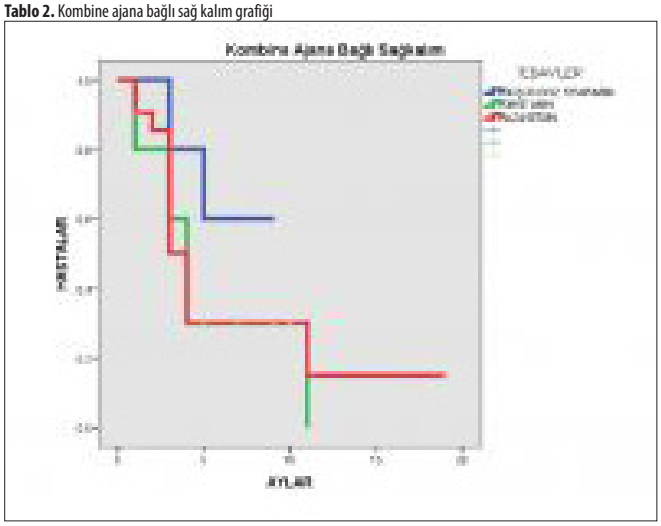
Kaynaklar

1. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2020;383(7):617-29.
2. DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR, Pemmaraju N, Naqvi K, Daver NG, et al. 10-day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a single-centre, phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2020;7(10):e724-e36.
3. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020;135(24):2137-45.

Tablo 1. Tüm hasta gruplarında sağ kalım grafiği



Tablo 2. Kombine ajana bağlı sağ kalım grafiği



■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-179 Referans Numarası: 541

GENÇ BİR HASTADA MONOKLONAL B LENFOSİTOZA EŞLİK EDEN SMALL LENFOSİTİK LENFOMA: OLGU SUNUMU

Ceyda Özçelik Şengöz[1], Gül Cebecioğlu Hasançebi[2], Emre Aksu[1], Merve Kestane[1], Derya Selim Batur[3], Nergiz Erkut[1], Özlen Bektaş[1], Mehmet Sönmez[1]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,iç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Monoklonal B hücreli lenfositoz, periferik kanda 3 aydan fazla süreyle lenfadenopati,sitopeni, organomegali ve ekstrameduller tutulum olmaksızın 5000 hücre/ µL ün altında klonal B lenfositlerin olduğu KLL öncülü bir tablodur. 6-7 yıllık takiplerde %15 oranında KLL'ye dönüşüm riski taşımaktadır. Small lenfositik lenfoma'da (SLL) KLL'den farklı olarak periferik kanda lenfositoz olmaksızın kemik iliği infiltrasyonu ve lenf nodu tutulumu gelişebilmektedir. Bu vaka takdiminde KLL'ye dönüşüm olmaksızın SLL gelişen monoklonal B lenfositozlu bir hasta sunuldu.

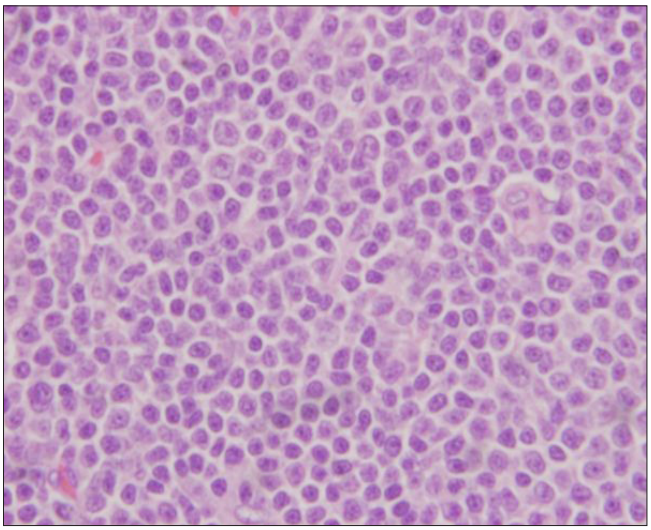
30 yaşında erkek hasta, servikal, inguinal, aksiller yaygın lenfadenopatiler ve eşlik eden gece terlemesi, kilo kaybı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Tam kan sayımında beyaz küresi 10170/ µL (nötrofil 5320/µL, lenfosit:4050/ µL), Hb:14,6 gr/dl, Plt:179000/ µL, kreatinin 1.17 mg/dL idi. Sağ inguinal bölgeden yapılan eksizyonel biyopsi sonucu immünhistokimyasal çalışmada CD20(+), CD5(+), CD23(+), bcl-2(+), CD3(-), bcl-1 (-), Ki-67 proliferasyon merkezlerinde yüksek olarak izlenmekte olup bulgular B hücreli small lenfositik lenfoma/kronik lenfositik lösemi ile uyumlu olarak rapor edildi (Şekil-1). Kemik iliği aspirasyon incelenmesinde %32 oranında izlenen olgun görünümlü lenfositler akımsitometrik incelemede CD23+, CD20+, CD19+, CD5+, CD43+, CD200+, LAİR+, CD25-, CD103-, CD10-, CD38-, FMC – olarak saptandı (Şekil-2). Kemik iliği biyopsisi patolojik değerlendirilmesinde CD20+, CD3-,CD5+,CD23+, Cyclin D1- nodüler-interstisyel tarzda küçük neoplastik lenfoid hücre infiltrasyonu izlenmekteydi (Şekil-3). PET CT değerlendirmede supra ve infradiafragmatik tüm lenf nodu bölgelerinde artmış FDG tutulumu olan en büyüğü 4cm olan multiple lenf nodları izlendi. Genetik tetkiklerinde kromozom analizi 46 XY olup, t(11;14)(q13;q32),IGH/CCND1, Del 17p13.1(p53), Monozomi/ Trizomi 12, Del 13q 14.3, t(8;14)(q24;q32)-IGH/MYC saptanmadı. Hasta semptomatik olduğu için Rituksimab-Bendamustin tedavisi planlandı. 3 kür sonrası takiplerinde semptomlarının düzeldiği ve fizik muayenesinde lenfadenopatilerin kaybolduğu izlendi. Tedavisi halen devam etmektedir.

Monoklonal B lenfositoza eşlik eden SLL genç yaşlarda oldukça nadir olarak görülmektedir. Bu vaka takdiminde monoklonal B lenfositozun KLL'ye dönüşüm seyrinde izlenen genetik değişim olmaksızın eşlik eden SLL olgusu tanımlandı.

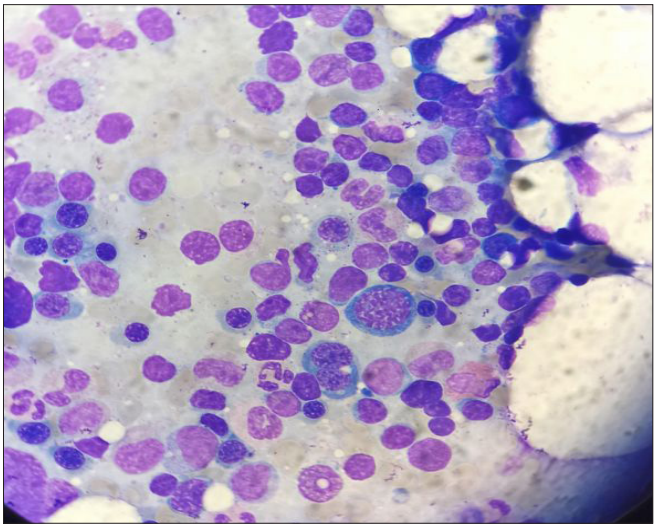
Anahtar kelimeler: monoklonal B lenfositoz, small lenfositik lenfoma, genç

Kaynaklar

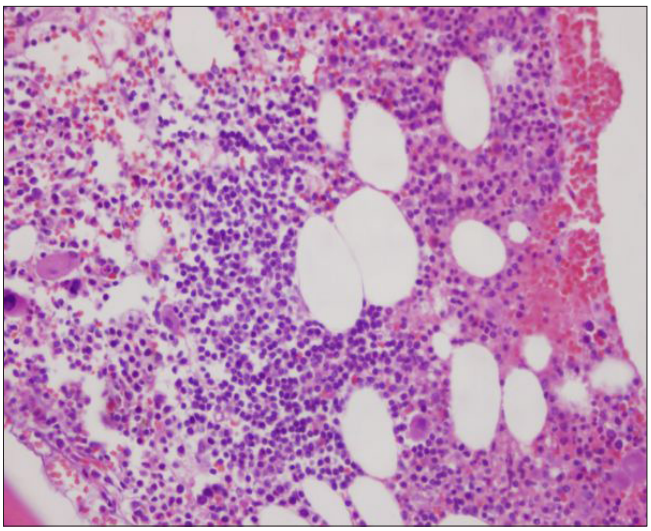
1. Tang C., Shen Y., Soosapilla A., Stephen P, Mulligan SP. Monoclonal B-cell lymphositosis -a review of diagnostic criteria,biology,natural history and clinical management Leuk Lymphoma. 2022.
2. Lymphoproliferative Disorders; Angel A., Vaillant J., Stang CM.In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021



Şekil 1.



Şekil 2



Şekil 3.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-180 Referans Numarası: 37

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ömer Ekinci[1], Ali Doğan[2]

[1]Medicana İnternational İstanbul Hastanesi, Kök Hücre Nakil Ünitesi
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: İbrutinib, bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olup relaps / refrakter (R/R) kronik lenfositik lösemi (KLL) tedavisinde önemli etkinlik ve sağkalım yararı gösterilen bir ilaçtır. Bu çalışmada amacımız KLL hastalarında ibrutinib tedavisinin etkinliğini, sağkalıma katkısı ve yan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hematoloji kliniğimizde KLL tanısıyla takip edilen ve ibrutinib kullanan 18 hasta dâhil edildi. Hastaların bilgileri hastane bilgi sistemi ve dosyaları kullanılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, takip süresi, yanıt durumları ve yan etkiler incelendi.

Bulgular: Hastaların 16'sı (%88.9) erkek, 2'si (%11.1) kadın olup ortalama yaş 66±2 (40-83) idi. Hastalar ibrutinib öncesi medyan 2 (1-4) sıra kemoterapi almıştı. İlk kemoterapiden sonra ibrutinibin başlandığı zamana kadar geçen ortalama süre 17±4.8 (9-29) ay idi. Tedavi anındaki RAİ evrelemesine göre 3 (%16.3) hasta evre III, 15 (%83.3) hasta evre IV olarak izlendi. Yine tedavi sırasında hastaların 5 (%27.8) tanesinde 17p (del) vardı. Tedavi yanıt oranları olarak CR, PR, SD ve PD sırasıyla 6 (%33.3), 8 (%44.4), 0 ve 4 (%22.3) olarak bulundu. Tedavi yan etkisi olarak atrial fibrilasyon hiçbir hastada görülmezken, nötropeni, trombositopeni, hipertansiyon, pnömoni ve kanama bazı hastalarda ve çoğunlukla düşük derecelerde (grade I-II) görüldü. Değişkenler içinde sadece bulky kitle varlığının sağkalım üstüne etkisi olduğu görüldü. Bulky kitlesi olan ve olmayan hastalardaki medyan sağkalımlar sırasıyla 18 ay ve 25 ay idi (p=0.05). Yanıt olarak CR, PR ve PD gelişen hastalardaki medyan sağkalımlar sırasıyla 25 ay, 18 ay ve 3 ay idi. Yanıt ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Hastaların medyan genel sağ kalımı 25 (14.7-35.2) ay, 1 yıllık sağkalım %72 iken, 2 yıllık sağkalım %60 saptandı.

Tartışma ve Sonuç: İbrutinib KLL hastalarının ilk sıra tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. R/R KLL hastalarında ibrutinibin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda 1 yıllık genel sağkalım %92 ve 2 yıllık genel sağkalım %76 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla ibrutinib şu anda R/R KLL için de oldukça etkili bir tedavi olmaya devam etmektedir. Bu çalışmamızda; sağkalım verileri literatüre göre daha düşük olmakla birlikte, kabul edebilir tedavi yanıt oranları ve bunun yanında düşük yan etki düzeyleri elde ettiğimizi gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, ibrutinib

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-181 Referans Numarası: 543

POLİSİTEMİA VERA TANILI HASTALARDA METABOLİK SENDROM GÖRÜLME SIKLIĞI

Cem Selim[1], Buğra Sağlam[1], Murat Çınarsoy[1]

[1]Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş-Amaç: Polisitemia vera (PV), JAK2 somatik mutasyonları sonucu görülen en yaygın miyeloproliferatif neoplazm olup oluşan eritrositoza bağlı olarak arteriyel ve venöz tromboz ile komplikedir. Bu mutasyonun etiyolojik nedenleri tam olarak aydınlatılamamıştır (1,2) Metabolik sendrom, tanımı gereği, bir hastalık değildir, ancak abdominal obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri dahil olmak üzere bireysel metabolik risk faktörlerinin bir kümelenmesidir. Bu risk faktörleri, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi birçok hastalığın prevalansını önemli ölçüde artırabilir (3). Daha önce obezite ile miyeloproliferatif neoplazmlar arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma olsa da PV ile metabolik sendrom arasında ilişki olup olmadığını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Biz de çalışmamızda olası metabolik sendrom ile PV ilişkisini araştırdık.

Materyel-Metod: Çalışmamıza hastanemiz hematoloji polikliniğine ayaktan başvuran ve tanısı son bir yıl içinde, patolojik olarak ve mutasyon tespiti ile konmuş 20 PV tanılı hasta alındı. Hastalar sosyoekonomik olarak gruplandırılmadı, tüm sosyoekonomik gruplardan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip onayları alınarak çalışmaya dahil edildi. Bilinen ek hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların labaratuvar değerleri standart kurallara uyularak elde edildi. Hastaların tansiyon değerleri kurallara uygun olarak bir hafta boyunca takip edilip ortalamaları alındı. Çalışma esnasında hipertansiyonu, diyabetes mellitusu ya da hiperlipidemisi olduğu görülen hastalar ileri tetkik ve tedavi amaçlı uygun branşlara yönlendirildi. Veriler kaydedildi ve SPSS 25.0 kullanılarak analiz edildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi.

Sonuçlar: Çalışmaya katılan 20 hastanın 12'si (%60) metabolik sendrom tanı kriterlerine uymaktadır. Ükemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35 olarak saptanmıştır(4).

Tartışma: Leiba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1967 ve 2011 yılı arasında İsrail'de yaşayan tüm adelosan bireylerin verileri incelenmiştir. Adelosan dönemde vücut kitle indeksi %95 yüzde oranının üzerinde olan genç bireylerde myeloproliferatif hastalık riskinin artmış olabileceği saptanmış olup bizim çalışmamızdan farklı olarak PV ayrı değerlendirlmemiş ve sadece adelosan bireyler çalışmaya alınmıştır(5).

Allahverdi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4621 makale incelenmiş, obezite ve sigara kullanımın myeloproliferatif hastalık sıklığını artırdığı görülmüş ancak bu çalışmada obezitenin PV üzerinde anlamlı artış yaptığı gözlenmemiştir (6).

Çalışmamızda sadece obezite değerlendirilmemiş olup PV tanılı hastalarda daha önce toplum genelinde belirlenen değerlerden daha yüksek oranda metabolik sendrom görülmüştür. Ancak çalışmada kontrol grubu yoktur. Metabolik sendromda görülen parametrelerin PV etiyolojisinde rolü olabileceğine dair ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: polisitemia vera, metabolik sendrom

Kaynaklar

1. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. Blood. 2019;134(4):341-352.1
2. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32:1057–69.
3. Wang, H.H.; Lee, D.K.; Liu, M.; Portincasa, P.; Wang, D.Q. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2020, 23, 189–230
4. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. Obesity Reviews 2010; 11: 486.
5. Leiba A, Duek A, Afek A, Derazne E, Leiba M. Obesity and related risk of myeloproliferative neoplasms among israeli adolescents. Obesity (Silver Spring). 2017; 25: 1187- 1190
6. Allahverdi, N.; Yassin, M.; Ibrahim, M. Environmental Factors, Lifestyle Risk Factors, and Host Characteristics Associated With Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasm: A Systematic Review. Cancer Control 2021, 28, 10732748211046802

Tablo 1. IDF'ye (International Diabetes Federation) göre metabolik sendrom kriterleri

Obezite	*Trigliserid*	*HDL-C*	*Kan Basıncı*	*Plazma Glukoz*
Bel çevresi Avrupalı erkekler için 94 cm, avrupalı bayanlar için 80 cm üzeri olması	150 mg/dl üzeri olması	Erkeklerde 40 mg/dl, bayanlarda 50 mg/dl altı olması	Sistolik kan basıncı 130 veya diyastolik kan basıncı 85 mmHg üzeri olması	100 mg/dl üzeri olması ya da önceden tanılı olması

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlerinin ortalaması

YAŞ	55,5
AÇLIK KAN ŞEKERİ	113,5
HBA1C	6,43
HDL	34,7
TRİGLİSERİD	187
LDL	121,7
BOY	164,7 cm
KİLO	79,7 kg
BEL ÇEVRESİ	99,85 cm
TANSİYON	126/78,5 mmHg
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	29,0

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-182 Referans Numarası: 95

TROMBOFİLİ TARAMASI YAPILAN HASTALARDA TARAMA ENDİKASYONU VE SONUÇLARIN LİTERATÜR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Aşir Eren Seven[1], Murat Yıldırım[2], Deniz Torun[3], İlker Taşçı[1]

[1]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbı Genetik Anabilim Dalı.

Amaç: Antik Yunanca kökenli tromboz (thrombosis) terimi canlılarda bazı kan hücrelerinin bir araya gelerek yapışması, organize olması durumudur(1). Bu durum patolojik olursa mortalite ve morbidite sonuçlanabilirken, kanama gibi bazı durumlarda da fizyolojik olup hayat kurtarıcıdır. Trombofili terimi (Thrombo-philia), hiperkoagübilite durumu ifade etmek etmek için kullanılır. Trombofili tarama endikasyonları yıllardır tam olarak netlik kazanamamış bir konudur, birçok nedenle trombofili taraması yapılmaktadır, buna karşılık güncel literatürde bazı durumlar için trombofili taraması önerilmemektedir(2-5). Biz bu çalışmamızda, trombofili tarama endikasyonlarını, endikasyona göre trombofili saptanma oranlarını, bu tarama endikasyonlarının güncel literatür ile kıyaslamasını yaparak, ülkemiz koşullarına göre maliyet etkin ve efektif trombofili taraması yapılması açısından bilimsel veri kaynağı oluşturmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01 Kasım 2016 ile 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlar ile kalıtsal trombofili düşünülerek Tıbbı Genetik Kliniğine konsülte edilmiş yaklaşık 1900 hasta için kalıtsal trombofili paneli çalışılmıştır. Dışlama faktörleri doğrultusunda kalan 1582 hastanın verisini Tıbbi Genetik Kliniği yazılı kayıtları ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde olan hastane bilgi yönetim sistemi (FONET) üzerinden retrospektif olarak inceledik. Çalışmaya dahil edilen hastaların tetkik istem endikasyonlarını; konsültasyon istem notları, ICD kodları ve Tıbbi Genetik kliniğindeki yazılı kayıtlar üzerinden değerlendirildik. Ayrıca bu hastaların diğer trombofili parametreleri açısından laboratuvar bulgularını da inceledik. Bunların sonucunda tespit edilen istem endikasyonları güncel literatürlerde önerilen istem endikasyonları ile karşılaştırdık, endikasyonu olmayan vakalar için maliyet hesabı yaptık.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1582 vakadan 1034 ünün güncel literatür ile kıyaslandığında trombofili tarama endikasyonuna uygun olmadığı görüldü. 1582 hasta arasında; FVL mutasyonu homozigot 56(%3.5); heterozigot 286(%18.1); PT G20210A mutasyonu homozigot 3(%0.2), heterozigot 87(%5.5), MTHFR C677T mutasyonu homozigot 167 (%10.6), heterozigot 628(%39.7), hasta vardı. 486 hasta içerisinden MTHFR A1298C mutasyonu homozigot 58(%11,9), heterozigot 220(%45.3) hasta vardı. 1038 hasta arasında FXIII V34L mutasyonu homozigot 34 (%27,5), heterozigot 285 (27.5) hasta vardı. 1034 hasta içerisinde PAI-1 gen polimorfimizmi 4G/4G 261(%25,2), 4G/5G 498 (%48.1), 5G/5G 275(%26.6) hasta vardı. Toplam da fazla maliyet Haziran 2022 tarihindeki güncel SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) fiyatlarına göre 191.363 TL olarak saptandı. En fazla trombofili taramasının DVT/ Tromboflebit, abortuslar, arteriyel trombozlar ve infertilite nedeniyle yapılmış olduğunu saptadık. Endikasyon dışı en sık istem yapılan durumun abortus öyküsü nedeniyle olduğunu saptadık (406 (%25,7)). Trombofili tarama endikasyonlarını göz önünde bulundurduğumuzda, endikasyonu olanlarda, olmayanlara göre Faktör V ve Protrombin G20210A mutasyonu saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. (p <0.05)

Sonuç: Gereksiz trombofili taraması sağlık sistemine büyük bir yük getirmektedir, trombofili taramasını kılavuzlara göre yaptığımızda, sadece trombofili taramasının yapılmaması önerilen durumları bile göz önünde bulundurduğumuzda bu maliyet yükünün büyük bir kısmından kurtulacağımız görünmektedir. Kalp damar cerrahisi, İç hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniklerinde eğitim programlarına "Trombofiliye Yaklaşım" dersinin müfredata eklenmesi veya Hizmet içi eğitim olarak planlaması uygun bir yaklaşım olabilir.

Anahtar kelimeler: Kalıtsal Trombofili, Endikasyon, Tromboz,

Kaynaklar

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet. 1999 Apr 3;353(9159):1167–73.
2. Lijfering WM, Flinterman LE, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Relationship between venous and arterial thrombosis: A review of the literature from a causal perspective. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2011 Dec 23;37(8):885–96.
3. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfusion. 2011;9(2):120.
4. Rabinovich A, Cohen JM, Prandoni P, Kahn SR. Association between thrombophilia and the post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014 Jan 1;12(1):14–23.
5. Ocal I, Sadeghi A, Diagnosis RPM, 1997 undefined. Risk of venous thrombosis in carriers of a common mutation in the homocysteine regulatory enzyme methylenetetrahydrofolate reductase. Elsevier.

Trombofili mutasyon analizi sonuçları

FAKTÖR V LEİDEN		FREKANS	YÜZDE %
MUTASYON	YOK	1240	78,4
	HOMOZIGOT	56	3,5
	HETEROZIGOT	286	18,1
	TOPLAM	1582	100,0
PROTROMBİN G20210		**FREKANS**	**YÜZDE %**
MUTASYON	YOK	1492	94,3
	HOMOZIGOT	3	0,2
	HETEROZIGOT	87	5,5
	TOPLAM	1582	100,0
MTHFRC677T		**FREKANS**	**YÜZDE %**
MUTASYON	YOK	787	49,7
	HOMOZIGOT	167	10,6
	HETEROZIGOT	628	39,7
	TOPLAM	1582	100,0
MTHFRA1298C		**FREKANS**	**YÜZDE %**
MUTASYON	YOK	208	42,8
	HOMOZIGOT	58	11,9
	HETEROZIGOT	220	45,3
	TOPLAM	486	100,0
FXIII V34L		**FREKANS**	**YÜZDE %**
MUTASYON	YOK	722	69,6
	HOMOZIGOT	31	3,0
	HETEROZIGOT	285	27,5
	TOPLAM	1038	100,0
PAI-1		**FREKANS**	**YÜZDE %**
MUTASYON	4G/4G	261	25,2
	4G/5G	498	48,1
	5G/5G	275	26,6
	TOPLAM	1034	100,0

Hastanemiz hekimleri tarafından trombofili araştırması talep edilen endikasyonlar

	ENDİKASYON	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
TROMBOFİLİ TARAMA ENDİKASYONLARI	İnfertilite	149	9,4
	Abort	406	25,7
	DVT/Tromboflebit	328	20,7
	SVO	204	12,9
	SVT	40	2,5
	PTE	158	10,0
	OKS baslanacak hasta	33	2,1
	Ailede tromboz oykusu	66	4,2
	Ailede mutasyon öyküsü	27	1,7
	Portal ven/ Splenık ven/ Hepatik ven/ SMV trombozu	47	3,0
	SMA trombozu / Mezenter iskemi	9	,6
	Retinal Arter Trombozu	23	1,5
	Retinal Ven trombozu	30	1,9
	Üst Ektremite Ven trombozu	19	1,2
	MI, KAH	9	,6
	Periferik arter trombozu / diğer arteryel trombozlar	17	1,1
	KMPH /ALL/AML/KIT/Kemoterapi Öncesi	13	,8
	Gebeliğe bağlı diğer durumlar, IUGR, preeklampsi	2	,1
	Optik Nörit	1	,1
	Kanama öyküsü	1	,1
	Total	1582	100,0

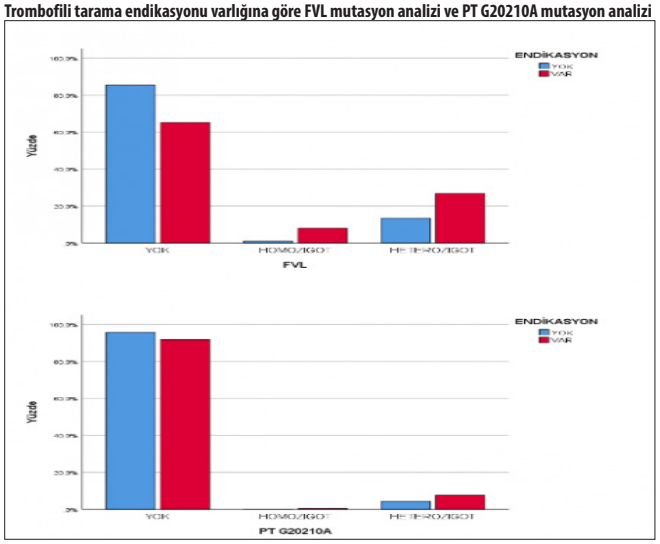
Trombofili Tarama Endikasyonları ve Mutasyon Analizi sonuçları dağılımı

		ENDİKASYON YOK		ENDİKASYON VAR	
		KİŞİ	YÜZDE %	KİŞİ	YÜZDE %
FVL	YOK	883	%85,4	357	%65,1
	HOMOZIGOT	12	%1,2	44	%8,0
	HETEROZIGOT	139	%13,4	147	%26,8
PT G20210A	YOK	989	%95,6	503	%91,8
	HOMOZIGOT	0	%0,0	3	0,5%
	HETEROZIGOT	45	%4,4	42	%7,7
MTHFR C677T	YOK	513	%49,6	274	%50,0
	HOMOZIGOT	102	%9,9	65	%11,9
	HETEROZIGOT	419	%40,5	209	%38,1
MTHFR A1298C	YOK	132	%41,0	76	%46,3
	HOMOZIGOT	40	%12,4	18	%11,0
	HETEROZIGOT	150	%46,6	70	%42,7
FXIII V34L	YOK	461	%70,2	261	%68,5
	HOMOZIGOT	19	%2,9	12	%3,1
	HETEROZIGOT	177	%26,9	108	%28,3
PAI	4G/4G	175	%26,8	86	%22,6
	4G/5G	304	%46,5	194	%51,1
	5G/5G	175	%26,8	100	%26,3
PS<%50 DÜŞÜK	EKSİKLİK VAR	38	%8,8	27	%10,3
	NORMAL	394	%91,2	234	%89,7
PC <%70 DÜŞÜK	EKSİKLİK VAR	32	7,4%	31	%11,9
	NORMAL	400	%92,6	230	%88,1
HOMOSİSTEİN >15 YÜKSEK	NORMAL	89	%65,9	30	%51,7
	YÜKSEK	46	%34,1	28	%48,3
AT <%80 DÜŞÜK	EKSİKLİK VAR	51	%14,2	34	%16,9
	NORMAL	307	%85,8	167	%83,1

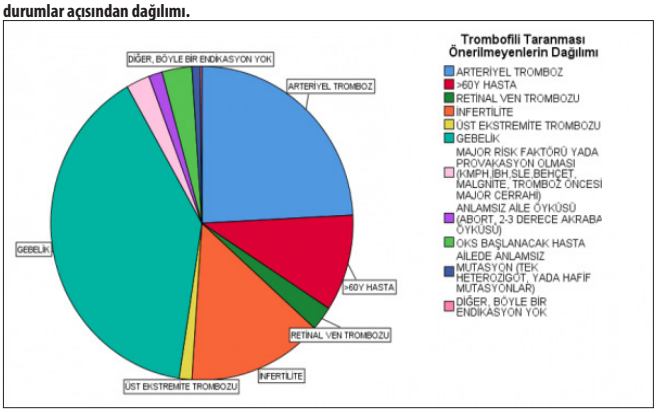
Trombofili Tarama Endikasyonları ve Mutasyon Analizi sonuçları arasındaki ilişki

ENDİKASYON (VAR-YOK)				P DEĞERİ
FVL	YOK	HETEROZİGOT	HOMOZIGOT	,000
	YOK	HETEROZİGOT		,000
	YOK	HOMOZIGOT		,000
	HETEROZİGOT	HOMOZİGOT		,000
PT G20210A	NORMAL	HETEROZİGOT+ HOMOZİGOT		,002
MTHFR C677T	YOK	HETEROZİGOT	HOMOZIGOT	,391
	YOK	HETEROZİGOT		,545
	YOK	HOMOZIGOT		,314
	HETEROZİGOT	HOMOZİGOT		,173
MTHFR A1298C	YOK	HETEROZİGOT	HOMOZIGOT	,527
	YOK	HETEROZİGOT		,303
	YOK	HOMOZIGOT		,438
	HETEROZİGOT	HOMOZİGOT		,909
FXIII V34L	YOK	HETEROZİGOT	HOMOZIGOT	,323
	YOK	HETEROZİGOT		,605
	YOK	HOMOZIGOT		,772
	HETEROZİGOT	HOMOZİGOT		,929
PAI-1	5G/5G	4G/5G	4G/4G	,262
	5G/5G	4G/5G		,477
	5G/5G	4G/4G		,407
	4G/5G	4G/4G		,103
HOMOSİSTEİN >15 YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK		,063
PS<%50 DÜŞÜK	NORMAL	EKSİKLİK VAR		,498
AT <%80 DÜŞÜK	NORMAL	EKSİKLİK VAR		,399
PC <%70 DÜŞÜK	NORMAL	EKSİKLİK VAR		,047

Trombofili tarama endikasyonu varlığına göre FVL mutasyon analizi ve PT G20210A mutasyon analizi



Trombofili tarama endikasyonu olmayan hastaların, literatüre göre trombofili taraması önerilmeyen durumlar açısından dağılımı.



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-183 Referans Numarası: 357

NADİR BİR VAKA PROSTAT LENFOMASI OLGU SUNUMU

Sena Beyazyıldırım Besli[1], Burcu Altındağ Avcı[1], Seval Akpınar[1], Burhan Turgut[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Prostat lenfoması nadir görülmekte olup, tüm prostat tümörlerinin %0,09'u, tüm Non-Hodgkin lenfomaların %0,1'ni oluşturmaktadır. Hastalar genellikle sık idrara çıkma, idrar tutamama gibi alt üriner sistem semptomlarıyla başvururlar. Nadir görüldükleri ve başvuru sırasında spesifik olmayan semptomları nedeniyle genellikle benign prostat hiperplazisi veya kronik prostatitden ayırt edilemez ve bu da tanıda önemli gecikmeye yol açar. Tümör orijinine göre prostat lenfoması primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer prostat lenfoması daha nadir görülür. Diffuz Büyük B-hücreli Lenfoma, primer formun en sık tipidir. Tedavisi ile ilgili prospektif çalışmalar olmamakla beraber, kemoterapi ana tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi ve radyoterapi tedavi algoritmasında yer alabilmektedir. Bu yazıda 41 yaşında primer prostat lenfoma tanısı alan bir hastayı bildirdik.

Olgu Sunumu: Yaklaşık 1 yıldan beri idrar kaçırma ve idrar yapmada zorluk şikayetleri olan 41 yaşındaki erkek hasta üroloji polikliniğine başvurdu. Sistemik semptomları olmayan hastanın batın bilgisayarlı tomografisinde prostat boyutları artmış ve parankimi heterojen olarak saptanmış, serum serbest PSA düzeyi 3.9 ng/ml, kreatin değeri 0.79 mg/dl olarak ölçüldü. Ocak 2022 tarihinde transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) yapılan hastanın patolojik incelemesinde yüksek proliferatif aktiviteye sahip diffuz büyük B hücreli lenfoma saptandı. Ki 67 indexi %90, CD20 pozitif, c-myc %10 pozitif, CD10 pozitif, bcl-2 %30, bcl6 %40 pozitif olarak değerlendirildi. 17 şubat 2021 tarihinde çekilen PET-CT'de boyunda bilateral servikal level2a, level 2b, level3 ve submandibular alanda en büyüğü sağda level2a da yaklaşık 16x10 mm boyutlarındaki lenf nodlarında artmış FDG tutulumu izlenmiş(SUVmax:2) olup reaktif olarak değerlendirildi. Kemik iliği biyopsisinde lenfoma tutulumu olmayan hastaya 1 Mart 2022 tarihinde R-EPOCH tedavisi başlandı. 4 kür R-EPOCH sonrası 23 Haziran 2022 tarihinde çekilen PET-CT'sinde patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Hastanın kemoterapisinin 6 küre tamamlanması son 2 kürün R-CHOP olarak verilmesi ve ardından hastanın radyasyon onkolojisine radyoterapi açısından gönderilmesi planlandı.

Tartışma: Prostat lenfomasının klinik tablosu, diğer prostat hastalıklarına benzer şekilde alt üriner sistem obstrüktif semptomları ile karakterizedir. Prostat lenfomalı hastaların genel olarak yaş ortalaması 60 yaşından büyük olmakla birlikte bizim vakamız 41 yaşındaydı. Daha önce prostat lenfoma tanısı olan hastalarda sistemik semptomlar nadir olarak görülür. Bildirilen neredeyse tüm vakalarda prostat lenfoma tanısı, ancak doku kesitleri incelendikten sonra konuldu. Bizim vakamızda da sistemik semptomlar mevcut değildi ve lenfoma tanısı biyopsi sonucuyla konmuştu. Prostat lenfomalarında en sık görülen histolojik alt tip bizim hastamızda olduğu gibi diffuz büyük B hücreli lenfomadır. Prostat lenfomasında serum PSA düzeyinin yüksekliği beklenen bir durum değildir. Bizim olgumuzda da PSA yüksekliği mevcut değildi. Prostat lenfomasının tedavisi ile ilgili prospektif çalışmalar yoktur. Ön plandaki tedavi seçeneği kemoterapidir. Prognoz genel olarak kötü olsada, lenfomanın histolojik tipi ve tümörün evresi ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Yetişkin, Prostat Neoplazmaları / patoloji*,Prostat Neoplazmaları / tedavisi

Kaynaklar

1)Özlem Maral, Didem Karaçetin, Öznur Aksakal, Oktay Incekara. Primary prostat lymphoma (olgu sunumu). Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2007; 41(1): 49-51

2) Corge, Sacit Nuri, et al. "Prostatın primer non-Hodgkin foliküler lenfoması: Bir olgu sunumu: Prostatin primer Non-Hodgkin folikiler lenfomasi: Olgu sunumu." Türk Üroloji Dergisi, cilt. 40, hayır. 1, Mart 2014,

3) Nazan özsan, Banı Sarsık ve ark. Prostat biyopsisinde teşhis edilen intravasküler büyük B hücreli lenfoma: bir olgu sunumu. Türk J Hematol. 2014 Aralık; 31(4): 403–407. 5 Aralık 2014

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-184 Referans Numarası: 545

OLGU SUNUMU

İlkan Şanlı[1], Benginur Sökmen[1], Yusuf Ulusoy[1], Öykü Arslan[1], Mehmet Günhan Tekin[1], Yasemin Özgür[1], Mesut Ayer[1]

[1]Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

Yirmi üç yaşında Nijeryalı, siyahi, erkek hasta Mayıs 2022'de hastanemiz acil servisine yüzünde ve boynunda şişlik, nefes darlığı, göz ve dudak şişliği şikayetleriyle başvurdu. Başvurudan 3 ay önce boynunda şişlik ve ateşlenme şikayeti ile başka bir merkeze başvurmuş ve sol aksiller lenf bezi biyopsisinde yüksek dereceli lenfoid infiltrasyon saptanmış ancak kesin tanıya gidilememiş. Kan tetkiklerinde hemoglobin 7,0 g/dl, trombosit 71000/mm^3, lökosit 8000/mm^3, laktat dehidrojenaz 444 U/ml, ürik asit 12 mg/dl saptandı. Hastanın lenf bezi biyopsi preparatı konsülte edildi, immunhistokimyasal olarak yaygın anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve %80 oranında CD30 pozitifliğiyle birlikte T hücreli anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı konuldu. Hastanın sağlık sigortasının olmaması ve ekonomik nedenlerinden ötürü pozitron emisyon tomografisi çekimi yapılamadı, evreleme için çekilen tüm vücut bilgisayarlı tomografide evre 3 hastalık saptandı. Sağlık sigortası olmadığından hastaya mayıs 2022'de birinci kür siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid, metilprednizolon (CHOEP) kombinasyonundan oluşan kemoterapi başlandı. Hafif derecede gözlenenler dışında tedavi komplikasyonu görülmeyen hastanın boynundaki kitle lezyonları ve şikayetlerinde belirgin bir klinik gerileme gözlendi. Tedavisini aksatan hasta temmuz 2022'de ikinci kür tedavisi için başvurduğunda boynunda ülserasyon ve bu bölgeden sağ yanağına uzanan ödematöz görünüm mevcuttu. İkinci kür CHEOP tedavisi temmuz 2022'de verildi ancak klinik bir yanıt alınamadı. Ekonomik sebepler nedeniyle hastaya bendamustin tedavisi verildi fakat bu tedavi ile de anlamlı yanıt alınamadı. Hastanın boyun bölgesine palyatif amaçla 10 gün boyunca günlük 300 santigrey (cGy) dozunda radyoterapi uygulandı. Hastada belirgin bir yanıt gözlenmedi ve ödem nedeniyle gözleri tamamen kapandı, klinik durumu da kötüleşti.

Bunu üzerine yasal prosedürler çerçevesinde Takeda şirketi ile iletişime geçildi ve hastaya şirket bağışı kapsamında Brentuximab Vedotin (BV) başlandı. Bu tedavi sonrası klinik açıdan dramatik bir iyileşme oldu. Tedavinin 3. gününde boyun ve yüz bölgesindeki kitleleri gerileyen hasta gözlerini açıp kapatabilmekteydi. Tedavinin 6. gününde BV öncesi ağrı palyasyonu amaçlı kullanılan epidermal fentanil tedavisine hastanın gereksinimi azaldı. Hastaya BV tedavisinin aynı

kapsamda devamı ve toplamda 16 küre kadar verilmesi planlanmaktadır. Ancak ekonomik sebeplerden dolayı hastaya kök hücre nakli planlanmamıştır.

Göçmenlerin ve turistlerin yoğun olarak bulunduğu İstanbul'a aynı zamanda sağlık turizmi amacıyla da çeşitli ülkelerden hastalar gelmektedir. Bu hastaların ekonomik açıdan yaşadığı zorluklar optimal tedavilere ulaşım imkanını ortadan kaldırmaktadır. Olgumuz kılavuzlarca ilk sıra BV ile kombine kemoterapinin önerildiği ALK pozitif bir T hücreli lenfoma hastasıdır ancak BV'ye erişimimiz şartları zorlayarak 3. sırada sağlanabilmiş ve bu tedaviden oldukça iyi yanıt alınmıştır. Olgu primer refrakter olarak kabul edildiğinde bu aşamadan sonra hastaya, yanıtı BV ile olabildiğinde derinleştirip otolog kök hücre nakli yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Prednisolone, Vincristine

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-185 Referans Numarası: 334

ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMATOLOJİK KANSERLERE YATKINLIĞIN KLİNİK EKZOM DİZİLEME İLE AYDINLATILMASI

Ufuk Amanvermez[1,2], Gizem Şentürk[2,3], Cengiz Canpolat[4], Büşra Ünal[5], Uğur Özbek[2,6], Özkan Özdemir[2,7], Nihat Buğra Ağaoğlu[5], Özden Hatırnaz Ng[2,3]

[1]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genom Çalışmaları Tezli Yüksek Lisans Programı, İstanbul, Türkiye

[2]Acıbadem Üniversitesi Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar Uygulama ve Araştırma Merkezi (acurare) İstanbul, Türkiye

[3]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[4]Acıbadem Altunizade Hastanesi, Çocuk Onkoloji ve Hematolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[5]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

[6]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye

[7]Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Giriş: Kalıtsal çocukluk çağı kanserleri, ailede kalıtılan varyantlardan ortaya çıkan ve ailede başka bireyleri de etkileyebilen kanser türleridir. Kalıtsal çocukluk çağı kanserlerine örnek olarak retinoblastoma, glionöronal tümör, Wilms' tümörü, lösemi, lenfoma verilebilir. Bunların içerisinden lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) %39'unu oluşturmaktadır. Yeni nesil dizileme, kansere sebep olan veya olabilecek varyantlar tespit edilerek hem tanı hem de genetik danışma açısından yarar sağlamaktadır. Bu çalışmada ise kanser hikayesi olan üç farklı aileden klinik ekzom dizileme kansere yatkınlığa neden olabilecek aday varyantların tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Metot: Bu çalışmaya Acıbadem Üniversitesi, Altunizade Hastanesi, Çocuk Hematoloji birimine başvuran ve aile öyküsü pozitif üç aile dahil edilmiştir. Aileler Jongman kriterlerine göre değerlendirilmiş, aile ağaçları alınmış ve indeks vaka ile etkilenmiş ya da etkilenmemiş aile bireylerinden 5cc periferik kan örnekleri toplanmıştır. Hastaların üçü de kız ve ortanca yaşları 14 (min:12-max:17)tür. Hastalardan ikisi ALL tanısı, diğer hastaysa lenfoma tanısı almıştır. İndeks vakalar, DNA izolasyonunu takiben yaklaşık 4000 genin incelendiği klinik ekzom paneli ile çalışılmış ve ham veri (.fastq) ACUGEN Analiz Akışı (https://github.com/AcuRARE/acugen) prosedürü ile anlamlandırılmıştır. Filtreleme esnasında ACURARE ekibi tarafından oluşturulmuş kansere yatkınlık genleri listelerinin yanı sıra literatür verileri de kullanılmıştır. Tüm aday varyantlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Aday varyantlar doğrulama amacıyla Sanger dizileme ile çalışılmış ve ham veriler CLC Main Workbench 21 ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Yapılan filtrelemeler sonucunda üç ailede toplam beş aday varyant belirlenmiştir. Lenfoma tanılı 12 yaşındaki hastada *MLH1* geninde daha önce bildirilmemiş heterozigot bir varyant (*MLH1*: c.1459C>T: p.Arg487Ter) tespit edilmiş ve patojenik olarak sınıflandırılmıştır. ALL tanılı 13 yaşındaki hastada *NKX2-1* geninde daha önce bildirilmemiş ve muhtemel patojenik olarak sınıflandırılan heterozigot bir varyant (*NKX2-1*: c.110A>C: p.His37Pro), *ABCC6* genindeyse patojenik olarak sınıflandırılan heterozigot bir varyant (*ABCC6*: c.4070G>A: p.Arg1357Gln) belirlenmiştir. Diğer ALL tanılı 17 yaşındaki hastadaysa *BRCA2* geninde daha önce bildirilmemiş klinik önemi belirsiz (VUS) heterozigot bir varyant (*BRCA2*: c.3367A>G: p.Ser1123Gly), *FOXE2* genindeyse daha önce bildirilmemiş heterozigot bir varyant (*FOXE2*: c.508_514del: p.Ala170ProfsTer195) tespit edilmiş ve muhtemel patojenik olarak sınıflandırılmıştır. Tüm aday varyantlar indeks olgularda Sanger dizileme ile doğrulanmış ve segregasyon analizleri gerçekleştirilmiştir.

Tartışma: *MLH1* geni DNA yanlış eşleşme tamir mekanizmasında rol alan bir gendir. *NKX2-1* tiroide özgü genlerin ekspresyonunu düzenlerken, *ABCC6* ATP bağlayıcı kaset taşıyıcılar süperailesindedir ve farklı proteinlerin taşınmasında rol almaktadır. *BRCA2* geni ise DNA tamir mekanizmasında rol almaktayken, *FOXE1* farklı kanserlere yatkınlıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda belirlenen tüm aday varyantların klinik ile uyumlu oldukları gözlenmiştir. Aynı zamanda belirlenen aday varyantların ailelerin kanser hikayeleriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler ışığında ailelere kanser genetik yatkınlığına yönelik genetik danışma diğer aile üyelerinde koruyucu tarama tetkiklerinin uygulanması sağlanabilir. Bunun yanında, klinik ekzom dizileme ile de kalıtsal kanser varyantlarının tespit edilebildiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk kanserleri, Kalıtsal kanserler, Kanser yatkınlığı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-186 Referans Numarası: 416

AKIM SİTOMETRİDE DÜŞÜK PERFORİN EKSPRESYONU GÖSTERİLMESİ İLE TANISINI ALMIŞ AİLEVİ HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİOSİTOZ TİP-2 VAKASI

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Elife Çoban[2], Şule Haskoloğlu[3], Talia İleri[1], Melek Yaman Ortaköylü[1], Yasemin Ülger[4], Nükhet Yürür Kutlay[4], Figen Doğu[3], Elif İnce[1], Aydan İkincioğulları[3], Mehmet Ertem[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabili Dalı, Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), histiositoz grubu hastalıklar içinde sitotoksik T-lenfositler ve NK hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin hiperaktivasyonu proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş hepatosplemomegali (HSM) ve sitopeninin ortaya çıktığı bir klinik sendromdur. Primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Klinik ve laboratuvar bulguları birçok durum ile karışabilmesi nedeniyle tanıda gecikmeler sonucu, etkili tedavinin geç başlamasına ikincil mortalite-morbiditede artış yaşanmaktadır. Bu vaka sunumunda Ailevi HLH tanısından şüphelenilen bir hastanın tanısının akım sitometri ile tanısının hızlıca Tip 2 Ailevi HLH olarak konulması ve etkin tedavi ile başarılı yönetimi bildirilmiştir.

Vaka: 2,5 aylık erkek bebek, 2 gündür devam eden ateş, uykuya meyil, emmede azalma nedeniyle dış merkeze başvurarak menenjit?, sepsis ön tanısı ile (L/P yapılmadan)sistemik antibiyotik başlanarak hastaneye yatırılmış. Organomegali ve sitopeni olamayan hastada karaciğer fonksiyon testlerinde ve akut faz yüksekliği dışında patolojik laboratuvar bulgusu yokmuş. Hastanın batın distansiyonu gelişmesi ve genel durumda bozulma olması nedeniyle 2 gün sonra hastanemize metabolik hastalık, sepsis ön tanılarıyla yönlendirildi. Beş gündür 38 derece ateş, uykuya meyil, emmede azalma, karın şişliği nedeniyle hastanemize başvurdu. Aile hikayesi derinleştirildiğinde ikinci derece akrabalığı (1. derece kuzen evliliği) olan anne ve babanın daha önce 2 çocuğunun 1-2 aylık iken karın şişliği ile hastaneye başvurusu sonrası bir, iki gün içinde kaybedildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu orta, septik görünümde, hipotonik, uykuya meyilli, belirgin HSM'si mevcut, kapiller dolum zamanı uzamış olarak değerlendirildi. Hastanın hemogramında normositik anemi ve trombositopenisi, biyokimyasında KCFT ve CRP'si yüksek, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemisi mevcuttu. Ön tanı olarak familyal HLH düşünüldü ve hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda belirgin hemofagositoz görüldü. Hastadan periferik kandan immünoloji laboratuvarında akım sitometrik inceleme yapıldı ve aynı gün içerisinde hastada perforin ekspresyonunun %0,1 (eşzamanlı sağlıklı kişide %98) olarak tespit edildi (Şekil-1). Ailevi HLH Tip2 tanısı konuldu ve hastaya HLH 2004 protokolü başlandı. Protokol ile kısa bir süre içerisinde hastanın genel durumu iyileşti, nörolojik bulgularında belirgin gerileme ve ilerleyen günlerde kan parametrelerinde normale dönüş gözlendi. Perforin1 geninde c.665A>G(p.H222R) homozigot mutasyonu tespit edilerek tanı genetik olarak doğrulandı. Tam uyumlu aile içi vericisi olan hastanın kemik iliği nakli sonrası 2. ayında genel durumu iyi olarak izlemi devam etmektedir

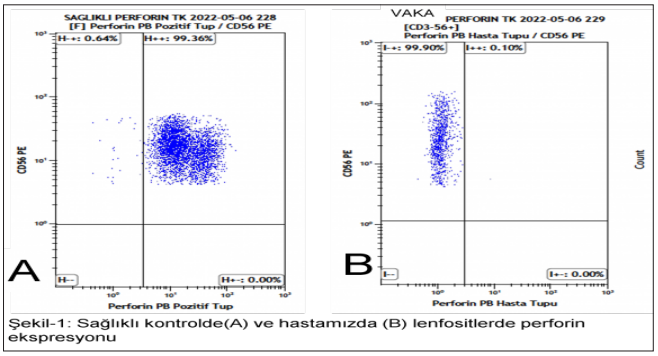
Tartışma: Ailevi HLH tanısının hızlı ve doğru bir şekilde konulmasıyla başlanacak erken ve uygun tedavi ile, mortalitesinin çok yüksek olan hastalığın uygun bir şekilde yönetimi sağlanabilir. Ailevi HLH tanısı için HLH-2004 tanı kriterleri kullanılmaktadır. Ancak bu kriterlerin çalışılması zaman almakta, kemik iliği gibi bir kısmı girişimsel işlemler gerektirmekte ve tanı kriterlerinden olan Natural Killer Hücre aktivitesi ve CD25 düzeyi ölçümü her laboratuvarda çalışılmamakta veya çalışması usun süre alabilmesi nedeniyle tanı kriterleri yeterince etkin kullanılamamaktadır. Bu nedenle tanının konulmasında gecikmeler yaşanabilmekte, tanı konulmakta zorlukta yaşanabilmekte ve gecikmeler ilişkili hastanın hayatı tehlikeye girebilmektedir. HLH tanısını hızlandırmak için bazı genetik HLH tipleri için hızlı tarama testleri tanımlanmıştır. Direkt olarak lenfositler tarafından Perforin (Ailevi HLH Tip-2), SLAM İlişkili Protein (SLAM Associated Protein), XİAP (X ilişkili inhibitör apoptosis) proteini ekspresyonu bu amaçla kullanılan hızlı tarama testleridir. Lenfositlerde perforin proteini ekspresyonu yöntemi Ailevi HLH Tip-2 tanısı için %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Vakamızda, Ailevi HLH tip-2 tanısı düşük perforin ekspresyonu ile akım sitometrik olarak gösterilmesi tedavinin hızlı, etkin ve başarılı bir şekilde başlanmasını sağlamış ve hastanın kısa sürede tam uyumlu vericiden kemik iliği nakli yapılarak tam tedavi şansının verilmesini sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Perforin, Flow Cytometry,

Kaynaklar

Abdalgani M, Filipovich AH, Choo S, Zhang K, Gifford C, Villanueva J, Bleesing JJ, Marsh RA. Accuracy of flow cytometric perforin screening for detecting patients with FHL due to PRF1 mutations. Blood. 2015 Oct 8;126(15):1858-60. doi: 10.1182/blood-2015-06-648659. PMID: 26450956; PMCID: PMC4828082.

Marsh RA, Haddad E. How i treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):185-199. doi: 10.1111/bjh.15274. Epub 2018 May 16. PMID: 29767843.



Şekil 1.

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-187 Referans Numarası: 215

İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİ PURPURALI GEBEDE DOĞUM YÖNETİMİ

Hüseyin Avni Solgun[1], Sleva Solgun[1], Duygu Yıdırgan Özkorucu[1], Özlem Terzi[1], Ali Ayçiçek[1], İbrahim Polat[1]

[1]SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi Çocuk Hemtolojisi ve Onkolojisi Bölümü

Giriş: İdiopatik trombositopeni purpura(ITP) reprodüktif çağdaki kadınlarda görülebilen, otoimmün etiyoloji düşünülen kronik bir hastalıktır. İnsidansı 10000 gebelikte 1-2'dir. ITP tanısı; trombositopeni, kemik iliğinde normal ya da artmış megakaryosit sayısının gösterilmesi ve trombositopeniye sebep olan diğer sistemik hastalıkların ekarte edilmesi ile konulur. Trombositlere karşı IgG tipinde antikorlar mevcuttur, bu antikorlar plasentayı geçerek fetusta trombositopeniye neden olabilir. ITP seyri gebelikten çok etkilenmemesine karşın, gebelikte ITP özellikle peripartum dö- nemde neden olabileceği kanama riskinden dolayı önemlidir.

Gebelikte ITP tedavisinde hem anne hem fetus düşünülmelidir. Tedavide amaç kanama riskini en aza indirmektir. Trombosit düzeyi 50000/uL'den yüksek olan asemptomatik has- talar tedavi gerektirmez. Glukokortikoid kullanımı tedavide ilk seçenektir (1-2mg/kg/gün). Trombosit düzeyi normale ulaşınca doz yavaş yavaş azaltılır. Glukokortikoide refrakter durumlarda ve acil durumda İV immunglobulin (IG) uygulanır (400mg/kg/gün). Trombosit transfüzyonu ise geçici bir yükselmeye neden olur çünkü donör trombositleri de antitrombosit antikorlardan etkilenmektedir. Bu yüzden hayatı tehdit eden kanama durumunda ya da cerrahi müdahaleye hazırlarken kullanılır. Splenektomi tedavide son seçenektir. Iv IG ve steroide yanıt vermeyen ve kanayan hastalarda seçilen en uygun yöntemdir. Gebelikte fetusu etkileyebileceğinden Cyclofosfamid, Azathioprin, Vinka alkaloidleri ve Danazol gibi diğer tedavi seçenekleri uygulanmaz.

ITP olgularında en önemli problem kanama riski nedeni ile, gebeliğin seyrinden çok doğum şeklinin kararlaştırılmasında ortaya çıkar. ITP'li gebelerde doğum şekli bir çok çalış- maya rağmen hala tartışmalıdır

Vaka Sunumu: İlk vakamız; 17 yaş Bayan hasta, 2 yıllık evli, gravida (G) 1, partus (A) 0, ITP tanısı ile 6 yaştan bu yana çocuk hematolojisi bölümünde takibinte olan hastanın; son 1 yıldır poliklinik takiplerinde platalet sayımı 50000-125000 /mm^3 olarak seyretmekteydi. Hasta gebeleğin başlangıcı itibariyle çocuk hematolojisi ve kadın doğum ve hastalıkları bölümü ile

multidisipliner takip edildi. 33 gestesyonel haftasında iken servikal açıklığı artan hastanın kan platalet seviyesi 35.000/mm^3 olarak tespit edildi. Hastaya erken doğum riski nedeniyle intraavenöz immunglobulin (IVIG) 1 gr/kg doz ile uygulanması ve platalet c/s doğum için 100.000/mm^3 üstü; normal spontan doğum(NSD) için 50.000/mm^3 üstü tutlması önerildi. Hastaya IVIG uyguldıktan 24 saat sonra kan tetkikinde platalet 65000/mm^3 ölçüldü. Hastanın servikal açıklığı artmadı ve doğum gerçekleşmedi. Hasta 35 gestesyonel haftasında iken tekrar doğum sancıları başladı. Non Stress test (NST)inde reaktif ve aktif kontraskisyonlar gözlendi.. Hastanın kan platalet 36000/mm^3 olması nedeniyle; metilprednizolone 2mgr/kg doz ile başlandı. 48.saatinde kan platalet seviyesi 57000/mm^3 tespit edilen hastanın; NSD ile doğumu gerçekleşti. Doğum sonrası prednisolone tedavisi 1 haftaya tamamlanarak; kontorollü olarak kesildi. Hastanın ayaktan poliklinik takiplerinde şikayeti olmadı.

Sonuç: Idiopatik Trombositopeni (ITP) belirlenen gebelerde, fetal yada neonatal trombositopeni riski çok düşüktür. Anne trombosit düzeyinin doğum şeklinin belirlenmesinde ve tedavişlerin seçilmesinde önemli bir rolü vardır. Günümüzde ITP'de doğum şekli olarak normal spontan doğum önerilmektedir. Ancak obstetrik bir endikasyon varsa sezaryen doğumda tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: İdiopatik trombositopeni purpura, gebelik, doğum

Kaynaklar

1. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. Blood Rev 2002;16:43-6.
2. Rodeghiero F, Ruggery` M. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. Haematol Rep 2005;1:30-3.
3. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med 1993;329:1463-6. 1
4. Mortensen TB, Jonsson V, Wiik A, Bock JE. Forty four pregnancies with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ugeskr Laeger 2002; 164:3968-72. 1
5. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T. et al. Na - tion wide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. Int J Hematol 2002; 75:426-33

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-188 Referans Numarası: 96

BURKİTT LENFOMANIN 10 YILLIK REMİSYONUNDAN SONRA PLAZMABLASTİK LENFOMA TANISI ALAN NADİR BİR OLGU VE BAŞARILI YÖNETİMİ

Simge Erdem[1], Elif Sakçı[1], Berk Andaç[2], Rejin Kebudi[3], Gülçin Yeğen[4], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Plazmablastik lenfoma (PBL), yaygın büyük B hücreli lenfomanın nadir görülen agresif bir alt tipidir. HIV ve EBV infeksiyonu olan hastalarda daha sık görülür. Relapslar ve kemoterapiye direnç tipik özelliğidir. Burkitt lenfoması remisyonda iken merkezimizde PBL tanısı konulan nadir bir olguyu sunduk.

Olgu: 22 yaşında erkek hasta 1 ay önce geçirdiği travma sonrası sağ bacak ağrısı nedeniyle değerlendirildi. Diz MR'ında lateral femoral kondilin posteriorunda 30x23mm boyutlarında kitle lezyonu tespit edildi (Resim-1). Tıbbi öyküsünde 12 yaşındayken Burkitt lenfoma tanısı ile tedavi gördüğü ve remisyonda olduğu öğrenildi. Laboratuvar sonuçları Tablo-1'de gösterilmiştir. PET-BT'de posterior nazal kemikte ve distal sağ femurda patolojik FDG tutulumu olan iki alan saptandı (Resim-2). Sert damaktan alınan biyopside yaygın CD38, CD138, MUM-1, EBER, kappa hafif zincir ve IgG (+) atipik plazmasitik-plazmablastik hücre infiltrasyonu izlendi. Hastaya PBL tanısı konuldu. Yaklaşık on yıl arayla ikinci bir hematolojik kanser de novo olarak kabul edildi ve V-EPOCH (Bortezomib, etoposid, vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, prednizolon) rejimi ile tedavi edildi. 6 kür sonrası çekilen PET-BT'de sağ nazal kavitede kısmi anatomik yanıt ve minimal kalıntı tutulum ile distal sağ femurda tam metabolik yanıt izlendi. Tam anatomik yanıt alınamayan hastaya konsolidasyon amacıyla HLA tam uyumlu ablasından allojenik kan kök hücre nakli yapıldı.

Sonuç: PBL çok nadir görüldüğü için yerleşmiş bir tedavisi yoktur. Çoğu uzman, EPOCH'un PBL tedavisinde ilk basamak olması gerektiğini düşünmektedir. Hastalığın immünfenotipik özellikleri, yaygın büyük B hücreli lenfoma tedavi rejimine eklenen bortezomib gibi antimiyelom ilaçların kullanımını akla getirmiştir. Yeni ilaçların bu hasta grubunda standart olarak kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Burkitt lenfoma, plazmablastik lenfoma

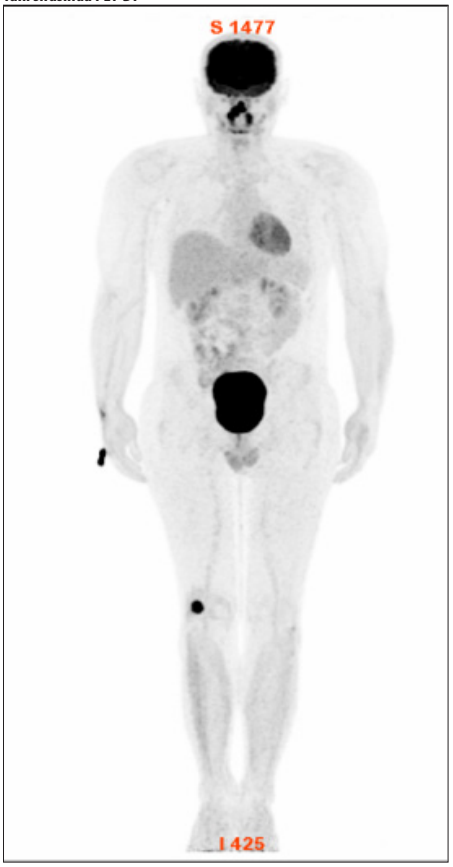
Kaynaklar

1) Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. Blood 2015; 125: 2323-30.
2) Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. Blood Lymph Cancer 2018; 8: 63-70.

Sağ Diz MR



Tanı sırasında PET-BT



Tanı sırasında laboratuvar sonuçları			
Hb: 13g/dL	LDH: 171 IU/L	Anti HCV (-)	Serum kappa/lambda: 1,3
Lökosit: 13000/µl	CRP: 5,5 mg/L	Anti HIV (-)	Serum protein elektroforezi: Normal
Nötrofil: 9000/µl	Kreatinin: 0,8mg/dL	EBV DNA: 189 kopya/mL	AST/ALT: 36/75 U/L
Trombosit: 319000/µl	Ferritin: 133 mL/ng	IgG: 1340 mg/dL	ALP/GGT: 101/75 U/L
Sedimentasyon: 13mm/sa	HbsAg (-)	IgA: 125 mg/dL	

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-189 Referans Numarası: 216

NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK OLARAK MYELOFİBROZ VE MULTİPL MYELOM BİRLİKTELİĞİ

Murat Çınarsoy[1], **Buğra Sağlam**[1], **Cem Selim**[1]

[1]*Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Kliniği*

Giriş: Multipl myelom hastalığı en sık 65 ile 75 yaş arasında gözlenmekte olup,yıllık inisdansı 100 binde 7 olarak belirlenmiştir ve tüm hematolojik kanserlerin %17 kadarını oluşturmaktadır.Myelofibrozis ise en sık 65 yaş üzerinde görülmekte olup,tahmini yıllık insidansı 100 binde 1.5 dur. Bu iki hatsalığın birlikte eş zamanlı görülmesi veya birbirini takip edecek şekilde ortaya çıkmaları ise oldukça nadir bir durumdur.

Olgu Sunumu: Hastamız 67 yaşında erkek hasta olup,hastanemiz dahiliye kliniğinde halsizlik ve çabuk yorulma şikayetleri nedeni ile değerlendirilirken derin anemi ve böbrek yetmezliği tespit edilmesi üzerine nefroloji kliniğine yönlendirilmiş olup,burada yapılan değerlendirmesinde monoklonal gamapati tespit edilmesi üzerine tarafımıza refere edilmiştir.Hatsanın monoklonal paraproteinemi etyolojisine yönelik olraka yapılan değerlendirmesinde,serunm immünfiksasyon testinde kappa monoklnalite,kappa serbest zincir ve lambda hafif zincir oranı 65,kemik iliği biopsisinde %20 oranında kappa monoklonalite gösteren atipik plazma hücreleri tespit edilmesi üzerine hastaya kronik böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği aktif multipl myelom tanısı konuldu.Hastaya 4 kür VCD kemoterapi rejimi uygulanmasını takiben yapılan değerlendirmede biokimyasal ve kemik iliği değerlendirmesi stabil hastalık ile uyumlu olarak tespit edildi.Bu esnada yapılan kemik iliği biyopsisinde retikülin boyama 3/4 olarak tespit edilerek miyelofibrotik değişiklik olarak kabul edildi. Stabil hastalık olması nedeni ile hastaya DVd 4 kür uygulandı,tedavi ile VGPR yanıt elde edilmesi üzerine OKIT ile tedavi konsolide edildi.Hastanın tedavi öncesi normal olan retikülin lif boyanma,4. kür sonrasında 3/4 pozitif olmasını takiben OKIT sonrası yapılan değerlendirme normal olarak geldi.Hastanın anemisi düzeldi.

Sonuç: Multipl myelom ve myelobirozis birlikteliği bildirilmiş olup,genellikle myelofibroz sonrası ortaya çıkan myelom veya aktif olmayan myelom sonrası vakalardır.(1,2) Tedavi sonrası ortaya çıkan ve tedavi değişikliği ile ortadan kalkan vaka bildirimi literatürde bildirilmemiş olup,ilaç yan etki profilinde de bu yan etki görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, Myelofibrozis

Kaynaklar

1. Coexistence of Multiple Myeloma and Prefibrotic Stage of Primary Myelofibrosis (PMF): A Case Report Hongjie Li, MD, PhD, Susan Gottesman, PhD, MD; SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY,AJCM,Meeting Absttract
2. Multiple Myeloma with Coexistent Myelofibrosis:improvement of Myelofibrosis Following Recovery from Multiple Myeloma after Treatment with Melphalan and Prednisolone.Kiyotaka KAWAUCHI, Haruki MORI, Hajime SUGIYAMA*,Jpn J Med Vol 30, No 5 (September, October 1991)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-190 Referans Numarası: 548

TROMBOSİT SATELLİTİZMİNE BAĞLI BİR YALANCI TROMBOSİTOPENİ OLGUSU

Sinem Başak Tan Öksüz[1], **Nejat Emre Öksüz**[1], **Ekin Kırcalı**[2]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*
[2]*Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği*

Vaka: 87 yaşında erkek hasta, iskemik serebrovaskuler olay ve sepsis tanılarıyla hospitalize edildi. Ek hastalıkları tip 2 diyabet, esansiyel hipertansiyon ve dislipidemi; düzenli kullandığı ilaçlar metformin 1000 mg 2x1, kandesartan+ hidroklorotiyazid 16/12,5 mg 1x1, rosuvastatin 20mg idi.

Nöroloji bölümünce yatırılarak rutin tam kan ve biyokimya tetkikleri yapıldı (Tablo 1). Antikoagulan tedavi ve intravenöz antibiyoterapi başlandı.

Yatışının 9. gününde hastada trombosit sayısı 99.000/mm^3 olarak saptandı. Periferik yayma değerlendirmesinden sonra trombosit satelletizmi görüldü.

Tartışma: Trombositopeni, periferik kandaki trombosit sayısının genellikle 150x10^9/L'nin altına düşmesi, trombosit yıkımını veya tüketimini artıran ya da üretimini azaltan durumlardan kaynaklanabilir. Bununla birlikte, azalmış trombosit sayısının hastanın klinik durumu ile uyuşmadığı bazı durumlar vardır.Yalancı trombositopeni olarak isimlendirilen bu durum birçok hastalıkta görülen bir sorun olmakla birlikte çoğunlukla keşfedilmeden kalır. Bu nedenle, herhangi bir yanlış trombositopeniyi dikkatlice belirlemek ve olası tüm in vitro etkileşimleri dışlamak önemlidir.

Trombosit satellitizmi, kan alındıktan sonra meydana gelen bir durumdan kaynaklandığında bir laboratuvar artefaktı olarak kabul edilir. Hastaların yaklaşık %0,1'inde, hasta numunelerinin toplama tüpündeki etilendiamintetraasetik asit (EDTA) antikoagülanına maruz kalması, lökositler etrafında trombosit kümeleri oluşması veya rozet formasyonu şeklinde trombositlerin toplanmasını indükleyebilir [1-3]. Trombosit membran glikoproteini (GP) IIb/IIIa üzerindeki gizli bir epitopa karşı yönlendirilen ve EDTA ile indüklenen GPIIb/IIIa ayrışmasıyla açığa çıkan "doğal olarak oluşan" trombosit otoantikorları yalancı trombositopeni oluşumunda sorumlu tutulmaktadır [4]. Bu durum, trombositopeninin nadir karşılaşılan bir nedeni olmakla birlikte trombosit satellitizminin tanınması gereksiz değerlendirmelere ve tedavileri önlediğinden klinik açıdan önemlidir. Periferik yayma görüntüsü esas olarak nötrofillerin çevresinde tanımlanırken nadir olarak lenfositlerin çevresinde tanımlanan raporlar da mevcuttur [5]. Literatürde trombosit satelltizminin birlikte görüldüğü patolojiler otoimmun hemolitik anemi[6], malignite ve enfeksiyon [7, 8], kronik karaciğer parankim hastalığı[9] olarak raporlanmıştır.

Trombosit satellitizminden şüphelenildiğinde, kan tüpünde antikoagülan olarak heparin veya sodyum sitrat kullanılarak trombosit sayımı tekrarlanır. Sitrat kullanılıyorsa, sitrat çözeltisi miktarının neden olduğu seyreltme için trombosit sayısı düzeltilmelidir; heparin için böyle bir düzeltmeye gerek yoktur. Alternatif olarak, taze, antikoagülanlı olmayan kan, doğrudan trombosit sayıcı seyreltici sıvıya aktarılarak sayım yapılabilir. Bununla birlikte periferik yayma incelenmesi yalancı trombositopeni tanısının konulmasında gereksiz tetkik ve tedavi girişimlerini önlemek açısından birincil önemini korumaktadır.

Anahtar kelimeler: Yalancı trombositopeni, trombosit satellitizmi, sepsis

Kaynaklar

1. Sekhon, S.S. and V. Roy, Thrombocytopenia in adults: A practical approach to evaluation and management. South Med J, 2006. 99(5): p. 491-8; quiz 499-500, 533.
2. Izak, M. and J.B. Bussel, Management of thrombocytopenia. F1000Prime Rep, 2014. 6: p. 45.
3. Smock, K.J. and S.L. Perkins, Thrombocytopenia: an update. Int J Lab Hematol, 2014. 36(3): p. 269-78.
4. Fiorin, F., et al., IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. Am J Clin Pathol, 1998. 110(2): p. 178-83.
5. Lopez-Molina, M., et al., Platelet satellitism around lymphocytes: Case report and literature review. Int J Lab Hematol, 2019. 41(4): p. e81-e83.
6. Ghariani, I., et al., Platelet satellitism in autoimmune hemolytic anemia. Curr Res Transl Med, 2017. 65(2): p. 61-64.
7. Vidranski, V., et al., Platelet satellitism in infectious disease? Biochem Med (Zagreb), 2015. 25(2): p. 285-94.
8. Sousa, S.M., et al., Pseudothrombocytopenia: a case of platelet satellitism and phagocytosis by neutrophils. Platelets, 2020. 31(4): p. 541-543.
9. Sultan, S. and S.M. Irfan, Platelet satellitism: a spurious cause of thrombocytopenia in chronic liver disease. Eur J Haematol, 2015. 94(1): p. 90-1.

Hastane yatışı ve 9. gündeki laboratuvar sonuçları

Biyokimya

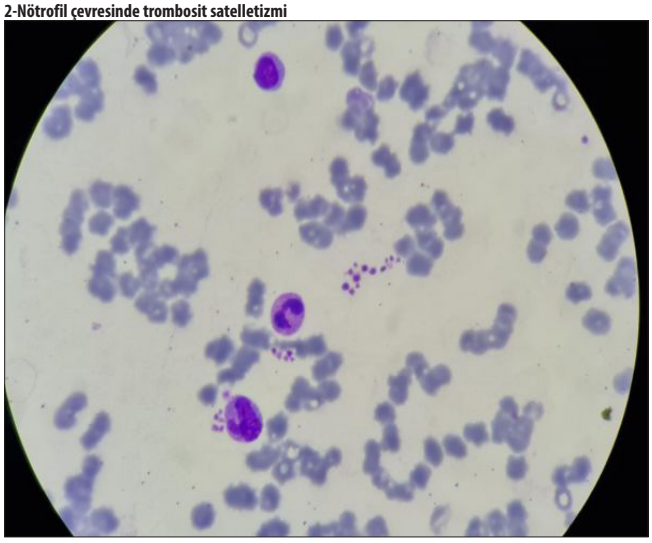
Parametre	1.gün	9.gün	Referans değerler
CRP (mg/L)	123	43	<5
ESH mm/3.6 ks	86	42	5-28
Glukoz (mg/dL)	120	100	70-126
AST (U/L)	25	27	0-35
ALT (U/L)	43	40	0-35
ALP (U/L)	135	102	35-105
GGT (U/L)	62	50	6-42
Bilirubin (mg/dL)	1,5	1,2	0,1-1,2
Sodyum (mmol/L)	138	138	137-146
Potasyum (mmol/L)	4,4	4,2	3.9-5.1
Üre (mg/dL)	26	20	6-20
Kreatin (mg/dL)	1,2	1,0	0,5-0,9

Tam Kan

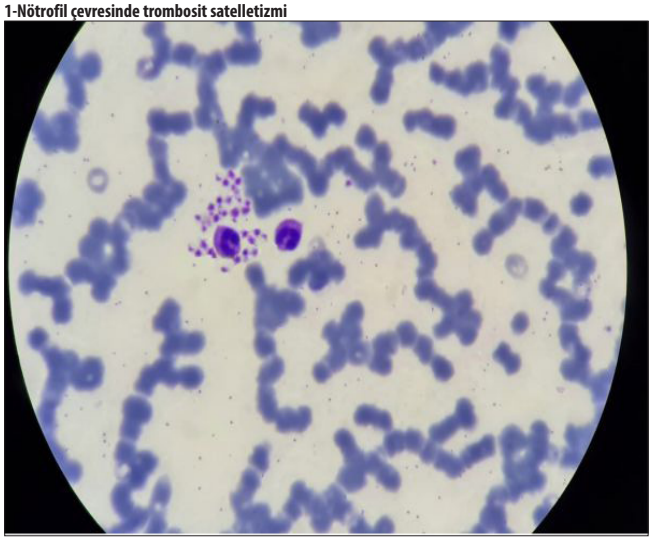
WBC (x 10^9/L)	12,5	10,5	3,4-9,7
RBC (x 10^{12}/L)	4,02	4,84	3,86-5,08
HB (g/dL)	11,7	12,3	11,9-15,7
HCT (%)	34	37	35-45
MCV (fL)	87	85	80-100
MCH (pg)	29	26	27,4-33,9
MCHC (g/dL)	33	32	32-34
PLT (x 10^9/L)*	178	99	150-424
MPV (fL)	10,1	11,5	9,2-12,1

CRP - C-reaktif protein; ESH – eritrosit sedimantasyon hızı AST - aspartat aminotransferaz; ALT - alanin aminotransferase; ALP - alkalin fosfataz GGT - gamma-glutamiltransferaz WBC – lökosit sayısı; RBC – ;eritrosit sayısı HB - hemoglobin; HCT - hematokrit; MCV – ortalama korpuskuler hacim; MCH – ortalama korpuskuler hemoglobin; MCHC – ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu; PLT – trombosit sayısı MPV – ortalama trombosit hacmi

2-Nötrofil çevresinde trombosit satelletizmi



1-Nötrofil çevresinde trombosit satelletizmi



■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-191 Referans Numarası: 335

EKSTRAMEDÜLLER AKCİĞER PLAZMOSİTOM OLGUSU: OLGU SUNUMU

Abdi İbrahim Sönmez[1], Handan Haydaroğlu Şahin[1]

[1]Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Ekstramedüller plazmositomlar nadir görülen plasma hücre hastalıklarındandır (1). Tek plazmositom tanılı hastalarda cerrahi ve radyoterapi ana tedaviyi oluşturmakla birlikte kemik lezyonu ve/veya kemik iliği tutulumu durumlarında ileri tedaviler gerekmektedir (2, 3). Burada sizlere dirençli bir ekstramedüller tutulum ile karşımıza çıkan bir olgu sunmak istedik.

OLGU: Elli altı yaşında erkek hasta dış merkeze göğüs ağrısı ile başvurduğunda akciğerde kitle saptanarak Gaziantep Üniversitesi Göğüs Cerrahi Bölümü'ne yönlendirilmiş. Göğüs cerrahi bölümünce istenen PET-BT sonucunda sol 10. ve 11. kostalardan göğüs duvarına uzanan sağ akciğer alt lobda devamlılığı gözlenen düzensiz kontürlü cilt altı yağlı dokuyu invaze eden kitlesel lezyon (SUVmax:10,5) ve sol klavikula medüller kemikte hafif hipermetabolik görünüm (SUVmax:3,9) saptanıp örnekleme yapılan hastanın patoloji sonucu plazma hücreli neoplazi olarak raporlanması üzerine bölümümüze yönlendirildi. Hastanın kemik iliği biyopsi sonucunda %3-4 plazma hücresi saptandı ve akım sitometrisi normaldi. İmmunglobulin ve hafif zincir düzeyleri normal olan hastanın sitogenetiğinde hipodiploidi saptandı. Hastaya bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon içeren VCd rejimi başlandı ve 2 kür sonrası lenalidomid içeren VRd tedavisine geçildi. Toplamda 2 kür VCd ve 2 kür VRd sonrası yapılan değerlendirmede PET-BT 'de sol 10 ve 11. kosta posterior komşuluğundaki hipermetabolik lezyonun kaybolduğu ancak klavikula ve dışında yaygın kemik alanlarında izlenen hafif hipermetabolik litik kemik lezyonlarının yeni ortaya çıktığı gözlendi ve progresyon kabul edildi. Hastaya endikasyon dışı onay alınarak daratumumab bazlı DRd tedavisi başlandı. 4 kür DRd sonrası kontrol PET-BT'de kısmi regresyon saptandı. Kemik iliği biyopsi sonucunda %1-2 plazma hücresi görüldü. Ig düzeyleri ve akım sitometrisi normal olan ve sitogenetiği düzelen hastaya otolog kök hücre nakli (OKHN) planlandı. Melfalan 200 mg/m2 ile OKHN yapılan hasta OKHN sonrası 46. günde takip edilmekte olup aktif şikayeti bulunmamaktadır. Hastaya OKHN 90. günde yanıt değerlendirme planlanmıştır. Ek sıkıntısı ve aktif şikayeti olmayan hastamız bölümümüzce takip edilmektedir.

Sonuç: Bilindiği gibi multiple myelom sık görülen hematolojik malignitelerden biridir. Ekstramedüller tutulum myelom hastalarında görülmekle birlikte bazen sadece ekstramedüller tutulum ile ortaya çıkabilmektedir (1, 2). Burada OKHN yaptığımız ekstramedüller akciğerde intraparankimal tutulum gösteren plazmositom vakamızı sizlerle paylaşarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: Ekstramedüller tutulum, Plazmositom, Otolog kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol. 2010 Feb;21(2):325-330.
2. Bladé J, Beksac M, Caers J, Jurczyszyn A, von Lilienfeld-Toal M, Moreau P, Rasche L, Rosiñol L, Usmani SZ, Zamagni E, Richardson P. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. Blood Cancer J. 2022 Mar 21;12(3):45.
3. Caers J, Paiva B, Zamagni E, Leleu X, Bladé J, Kristinsson SY, Touzeau C, Abildgaard N, Terpos E, Heusschen R, Ocio E, Delforge M, Sezer O, Beksac M, Ludwig H, Merlini G, Moreau P, Zweegman S, Engelhardt M, Rosiñol L. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. J Hematol Oncol. 2018 Jan 16;11(1):10.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-192 Referans Numarası: 417

KAFA İÇİ KANAMA VE SİNÜS VEN TROMBOZU GELİŞEN DOĞUMSAL FAKTÖR X EKSİKLİĞİ: OLGU SUNUMU

Metban Mastanzade[1], Ahmet Kılınç[2], Alper Koç[1], Muhlis Cem Ar[3]

[1]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Doğumsal faktör X eksikliği otozomal çekinik kalıtılan nadir görülen kanama bozukluklarından biridir. Kanamaya yatkınlık değişkendir. Hastalar ömür boyu yakın takip gerektirir. Diğer nadir faktör eksikliklerinde olduğu gibi ön planda mukozal kanamalar belirgindir. Erişkin yaşlarda ortaya çıkan hayatı tehdit eden kanamaların kimi zaman yönetimi zorlayıcı olabilmektedir. Burada erişkin yaşta gelişen, tromboz ile komplike olan, doğumsal faktör X eksikliği bir vaka tartışacağız.

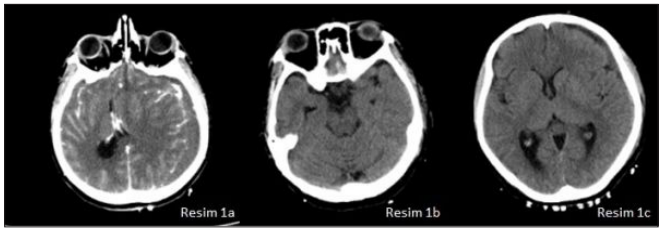
Olgu: 21 yaşında kadın hasta, 5 yaşında tekrarlayan burun kanamaları tetkik edilirken tanı konmuş doğumsal faktör X eksikliği nedeniyle dış merkezde izlemdeymiş. Takipleri sırasında tekrarlayan mukozal kanamalar nedeniyle çoklu taze donmuş plazma (TDP), eritrosit süspansiyonu transfüzyonları ve protrombin kompleks konsantresi (PKK) kullanımı mevcuttu. Bir haftadır şiddeti artan baş ağrısı ile kliniğimize yaptığı başvuru sırasında yapılan değerlendirmede sol frontopariyetal bölgede en geniş yerinde yaklaşık 25 mm boyutta dura altı kanama ile uyumlu görünüm izlendi. Bu kanamalı alanın orta hatta yaklaşık 14 mm sağa geçişe sebep olduğu görüldü (Resim1a).

Laboratuvar testlerinde lökosit 7360/mm³, hemoglobin:7.1 gr/dl, Hematokrit: %20,4, trombosit:517000/mm³, kreatinin:0,4 mg/dl, LDH. 190 U/L, aPTT:19.2 sn, PT:133 sn saptandı. Bir ay önce bakılmış faktör X düzeyi %1,4 idi. Hastaya acil operasyon kararı alındı. Operasyon öncesi 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. 20 ml/kg'dan taze donmuş plazma uygulanan hastanın PT'si 20 sn'ye geriledi. Hastanın operasyon ile kanama alanı boşaltıldı (Resim1b-c). Yumuşak dren konularak yoğun bakım izlemine alındı. Hastaya 8 saatte bir koagülasyon takibi yapılarak PT 30 sn altında tutulacak şekilde idame taze donmuş plazma uygulandı. Takipleri sırasında dren yerinden seröz geleni artması nedeniyle uygulanan mannitol sonrası hastada afazi ve bradikardi gelişti. Çekilen MR venografide transfers sinüs trombozu tespit edildi. (Resim 2) Hastanın o sırada bakılan PT değeri 26.8 sn saptandı. Ön planda kafa içi hipotansiyon ile ilişkili gelişen tromboz olarak değerlendirildi. PT hedefi değiştirilmeden hastaya profilaksi dozunda düşük molekül ağırlıklı Heparin başlandı. Tedavinin 3. gününde afazisi geriledi. Hastaya folik asit ve demir replasman tedavisi eş zamanlı başlandı.

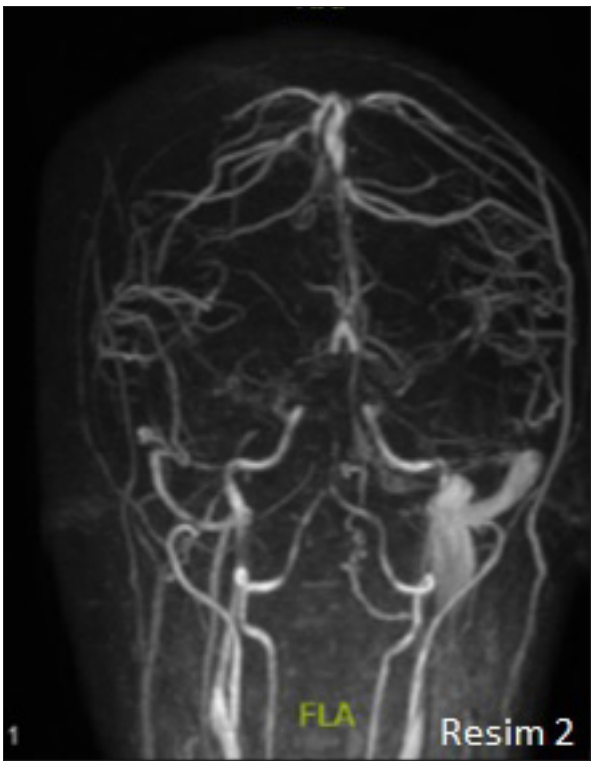
Tartışma: Ortak yol ilk enzimi olan faktör X eksikliklerinde ön planda hastalarda beklenen PT ve aPTT birlikte uzamasıdır. Bizim hastamızda izole PT uzaması mevcuttu. Hastanın geçmiş tetkikleri değerlendirildiğinde aPTT'si 19-98 sn arasında olduğu görüldü. Bu normalleşme reaktif faktör VIII artışı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Nadir faktör eksikliklerinde hastaya özgün yönetim ve değerlendirme yapmak gereklidir. Bizim hastamızda operasyon öncesi dönemde PKK temin sorunu nedeniyle TDP desteği verilmişti. Ancak tromboz gelişmesi nedeniyle aktif faktör içerdiğinden PKK kullanımı uygun görülmedi ve TDP ile erken dönemde idame tedavi planladı.

Anahtar kelimeler: faöktör X, kanama, tromboz



Resim 1a. tanı anı; **Resim 1b-c.** operasyon sonrası erken dönem



Resim 2. Sağ transfers sinüs görülmemektedir

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-193 Referans Numarası: 279

RELAPS/ REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA KURTARMA TEDAVİSİ OLARAK BRENTUKSİMAB VEDOTİN KEMOTERAPİ KOMBİNASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ramazan Erdem[1], Fatma Aykaş[1], Gülay Çetin[1], Erdal Kurtoğlu[2], Volkan Karakuş[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Şişli Kolan İnternational Hospital

Giriş: Başlangıç tedavisi ile yüksek kür oranına rağmen, HL hastalarının yaklaşık %5 ila %10'u ilk tedaviye dirençlidir ve hastaların %10 ila %30'u ilk tam remisyon sağlandıktan sonra nüks edecektir (1). Kurtarma kemoterapisini takiben yüksek doz kemoterapi (HDC) ve otolog kök hücre nakli (OKHN), nükseden veya refrakter klasik Hodgkin lenfoma (R/R cHL) hastalarında on yıllardır bakım standardı olmuştur. Kurtarma rejimlerinin çoğuyla yapılan tedaviler, yüksek genel yanıt oranları ile sonuçlanırken, kurtarma tedavisinin amacı, tam yanıta ulaşan hasta sayısını artırmaktır. Bu nedenle son çalışmalar, kurtarma kemoterapisine brentuksimab vedotin veya anti-PD-1 antikorlarının eklenmesinin tam yanıt oranlarını iyileştirip iyileştiremeyeceğini ve daha sonra bir OKHN olan hasta sayısını artırıp artırmayacağını değerlendirmiştir.

Bizde bu çalışmamızda, r/r cHL hastalarımızda ikinci basamakta kurtarma tedavisi olarak BV-DHAP (brentuksimab vedotin -dexamethasone, cisplatin, cytarabine) kombinasyon tedavisi kullandığımız hastaların sonuçlarını yayınladık.

Method: Çalışmaya, kliniğimizde takip ve tedavi ettiğimiz, histolojik olarak doğrulanmış CD30 pozitif cHL tanısı olan, birinci basamak tedavide ABVD kemoterapisi almış, primer refrakter hastalığı veya birinci basamak kemoterapiden sonra ilk nüksü olan 18 yaş ve üstü 6 hasta alınmıştır.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 26 ve kadın hasta sayısı 2 (%33) idi. 1 hasta (%16) primer refrakter ve 2 hastada (%33) birinci basamak tedavinin birinci yılı içinde relaps gelişti. Toplam 6 hastamızın 4'ü 3 kür BV-DHAP, 2 hasta ise 4 kür BV-DHAP kurtarma tedavisi aldı. 4 hastanın birinci basamak tedavi yanıtı mTY (metabolik tam yanıt) olup, bu hastalardan üçünde geç relaps (1 yıldan sonra), bir hastada ise erken relaps (1 yıldan önce) gelişti. Geç relaps gelişen hastaların 2. ve 3-4. kür BV-DHAP kurtarma tedavisine yanıtları mTY iken, erken relaps gelişen hastanın 2. ve 3. kür BV-DHAP kurtarma tedavisi sonrasında yanıtı mKY (metabolik kısmi yanıt) idi. Bu hastaya nivolumab kurtarma

tedavisi uygulandı ve 4 kür sonrasında TY elde edildi. Birinci basamak tedavi yanıtı mKY olan bir hastamızda erken relaps gelişti ve 2. ve 4. kür BV-DHAP tedavisi sonrasında TY yanıtı elde edildi. Son hastamız ise, birinci basamak tedaviye primer refrakterdi. 2 kür BV-DHAP kurtarma tedavisi sonrası mKY elde edilen hastada 3. kür BV-DHAP tedavisi sonrasında yanıt kaybı oldu ve PH (progresif hastalık) gelişti. Kurtarma tedavisi olarak nivolumab tedavisi uygulanan hasta 4 kür sonrasında mKY elde edildi.

Toplam 6 hastanın 4'üne otolog kök hücre nakli (OKHN)yapıldı ve bu hastaların nakil sonrası yanıtı TY olarak devam ediyor. BV-DHAP tedavisi sonrasında TY elde edilen bir hastamızda kurtarma tedavisinden yaklaşık 7 ay sonra remisyonda takip edilirken COVID-19 nedeniyle ex oldu. Birinci basamak tedaviye refrakter olan son hastamız ise 3 kür kurtarma tedavisi sonrasında da progresif hastalık devam etti ve nivolumab tedavisine geçildi. Metabolik kısmi yanıt elde edilen hastanın tedavisi devam ediyor.

Sonuç: Çalışmamızda, 2 kür BV-DHAP kurtarma tedavisi sonrasında 4 hastada mTY (%66), 2 hastada mKY (%33) olmak üzere toplam yanıt oranı %100'dü. Birinci basamak ABVD tedavisi sonrasında mTY veya mKY elde edilip geç relaps gelişen hastalarda 2 kür BV-DHAP kurtarma tedavisi sonrasında elde edilen mTY'ın 3-4. kür sonrasında değişmediğini gözlemledik. Bu hastalarda BV-DHAP kurtarma tedavisi sonrasında OKHN planı varsa 2 kür sonrasında yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz. Bir hastamız birinci basamak tedaviye primer refrakterdi. 2 kür BV-DHAP tedavisi sonrasında mKY elde edilirken, 3 kür sonrasında yine progresif hastalık gelişti. Bu hastalarda 2 kürden sonra BV-DHAP tedavisine devam etmeyip OKHN yapmak bir seçenek olabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: hodgkin lenfoma, relaps/refrakter hastalık, kurtarma tedavisi

Kaynaklar

Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2020 Aug;95(8):978-989. doi: 10.1002/ajh.25856. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32384177.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-194 Referans Numarası: 38

LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARI TAKLİT EDEN SİFİLİZ OLGULARI

Seda Yılmaz[1]

[1]Konya Şehir Hastanesi

Giriş ve Amaç: Sifiliz, Treponema pallidum'un sebep olduğu, değişken kliniğe sebep olabilen bir hastalıktır. Sırt ağrısı, ateş, kilo kaybı şikayetiyle başvuran iki sifiliz olgusunu sunduk.

İlk olgu: 33 yaşında kadın hasta tarafımıza 1 ayda istemsiz 8 kilo kaybı, son bir buçuk aydır olan gece terlemesi, 1 haftadır 38 dereceyi geçen ateş şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde diyabetes mellitus, hipertansiyon, aritmi öyküsü, soygeçmişinde akciğer, mesane ve pankreas malignite öyküleri vardı. Yapılan fizik muayenesinde 2 cm inguinal mobil lenf nodu saptandı. Hemogram, biyokimya, periferik yayma, brucella ve immunfiksasyon testlerinde anormallik saptanmayan hastanın VDRL-RPR testi ve TPHA pozitif gelmesi üzerine enfeksiyon kliniğine danışıldı. Sifiliz tanısı alan hastaya, penisilin allerjisi olması üzerine tetrasiklin tedavisi başlandı.

İkinci olgu: 58 yaşında erkek hasta anemi ve sırt ağrısı olması üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirildi. Gece terlemesi şikayeti olan, fizik muayenesinde solukluk dışında patolojik özellik saptanmayan hastanın tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptandı. VDRL-RPR testi ve TPHA pozitif gelmesi üzerine enfeksiyon kliniği tarafından benzatin penisilin G tedavisi başlandı.

Sonuç: B semptomları, sırt ağrısı ile başvuran, öykülerinde döküntü olmayan iki sifiliz olgusunu sunduk. Sifiliz, gelişmekte olan ülkelerde sık görülebilen, başvuru dönemine göre belirtileri değişen ve gözden kaçabilecek bir tanı olması nedeniyle bu olguları sunduk.

Anahtar kelimeler: kilo kaybı, sırt ağrısı, sifiliz

Kaynaklar

1.Ghanem KG and Workowski KA. Management of adult syphilis. Clinical infectious diseases, 2011:53(suppl_3), S110-S128.

2. Hicks CB and Clement M. Syphilis: screening and diagnostic testing. 2017.

3. Golden MR, Marra CM and Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. Jama, 2003:290(11),1510-1514.

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-195 Referans Numarası: 552

MUKORMİKOZ (ZİGOMİKOZ): HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ 23 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Emine Hidayet[1], Emin Kaya[1], İrfan Kuku[1], Mehmet Ali Erkurt[1], İlhami Berber[1], Soykan Biçim[1], Ahmet Kaya[1], Salih Cırık[1], Süleyman Arslan[1], Burak Yanager[2], Fatma Hilal Yağın[3], Ahmet Sarıcı[4]

[1]İnönü Üniversitesi Erişkin Hematoloji Kliniği
[2]İnönü Üniversitesi İç Hastalıkları Kliniği
[3]İnönü Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü
[4]Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Mukormikoz,nadir görülen anjiyoinvaziv bir mantar enfeksiyonudur. Genellikle diabetes mellitus, hematolojik malignite, solid organ/ kemik iliği transplantasyonu ve travması olan hastalarda ortaya çıkar. Mortalitesi %49,8 oranındadır. Ancak hematolojik hastalık ile birlikteliği durumunda mortalitesi %88'e kadar yükselmektedir.Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları arasında bildirilen insidans %0,1-2 arasında olup, en yüksek insidans graft-versus-host hastalığı olan bireylerdedir. Yapılan çalışmalar, erken teşhisin ve tedavinin zamanında başlatılmasının, mukormikoz mortalitesini azaltmada önemli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, mukormikozis şüphesi olan 23 hematolojik maligniteli hastanın klinik verilerini topladık. Laboratuvar testleri, aldığı kemoteropati tedavileri, hematolojik tanıları, kemik iliği nakli durumu, patoloji sonuçlarını, antifungal tedavi alıp almadığını ve mortalite açısından değerlendirdik.

Yöntem ve Bulgular: Tek merkezli çalışmamızda hematoloji polikliniğine başvurup hematolojik malignite tanısı alan, hematopoietik kök hücre nakli uygulanmış veya kemoterapi aşamasındaki mukormikozis şüphesi olan 23 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza dahil edilen 23 hastanın yaş ortalaması 49.5±20 (%69.6 erkek, %30,4 kadın) idi. Hastaların 7'si akut miyeloid lösemi (AML), 5'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), 3'ü aplastik anemi, 2'si multipl miyelom (MM), 2'si paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH), 1'i hodgkin lenfoma (HL), 1'i non-hodgkin lenfoma (NHL), 1'i hemofagositik sendrom (HFS), 1'i miyelodisplasitik sendrom(MDS), 1'i kronik lenfositik lösemi (KLL) idi. Hastaların 2'si otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKHN), 6'sı allojenik kök hücre nakli olan (AKHN), 15'i nakil olmayan hematolojik malignite hastalarından oluşuyordu.Kliniğimizde 2016-2021 haziran ayı arası 525 OKHN yapılmış olup %.3.8'inde mukormikozis gelişmiştir, 305 AKHN olup %9.83'ünde mukormikozis gelişmiştir.EBV, CMV, BK ve Covid-19 birlikteliği değerlendirildiğinde 23 hastanın 7'sinde mukormikozis ile EBV ve CMV, 6'sında BK, 1'inde ise COVİD pozitifliği eş zamanlı tespit edildi. Mukor şüphesi olan hastalardan alınan doku biyopsi ile 16 hastaya anjioinvaziv mukormikozis tanısı konulmuş olup, 7 hastada mukormikozis patolojik olarak tespit edilmedi. Biyopsilerin 7'si burun mukozasından, 5'i ağız içinden, 3'ü gözden, 1'i mandibuladan alınmıştır. Hastaların 10'u profilaktik posakonazol, 5'i flukonazol kullandi. 8 hasta profilaktik herhangi bir antifungal kullanmadı. Hastaların tanı anı laboratuar değerlerini incelediğimizde tanı anı lökosit (WBC) 4.95(0.22-323.72), mutlak nötrofil (NE) 1.91(0.01-60.82), hemoglobin (HGB) 9.939±3.025, trombosit (PLT) 60(6-482), c-reaktif protein (CRP) 16.35(0.30-29.60) olarak değerlendirildi. Hastaların mukor öncesi ortalama aldığı kemoterapi sayısı 3(0-30) kürdü. Hastalar 1(0-4) sıra kemoterapi aldı. AKİT olan 6 hastada mukor şüphesi ile alınan biyopsilerin 3'ü pozitif geldi. Bu üç hastada kronik GVHD tedavisi alan hastalardı. 2 OKİT hastası olup patolojileride pozitif geldi. Hastalar 23. ve 28. Günde mukor pozitif olup, 6 AKİT hastasının 3'ü pozitif olup 125-350. günler arasında pozitifleşti. Nakil olan hastalarda ortalama NE engrafman süresi 15.5(11-19) gün iken trombosit için 15(11-24) gündü. Mukor gelişen hastaların 20 'si mortal seyretti. Mortalite oranı %86.9'idi.

Sonuçlar: Çalışmamızda mortalite oranı literatürdeki oranlara benzer bulunmuştur. Ayrıca yine literatür ile uyumlu olarak AKİT sonrası gelişen mukormikozis hastalarının hepsi kronik GVHD tedavisi alan hastalar olup kronik GVHD 'de artmış risk ile ilişkilendirebiliriz.Hematolojik malignitesi olan ve/veya GVHD tedavisi alan hastalarda mortalite yüksek seyrettiğinden profilaktik antifungal kullanımının yetersiz olabileceği kanaatindeyiz ve bu konuda prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hematolojik malignite, kemik iliği nakli, mukormikozis

Tablo 1. Hastaların demografik, tedavi ve mortalite verileri

		n(%)
Cinsiyet	Kadın	7 (30.43)
	Erkek	16 (69.57)
Nakil durumu	OKHN	3 (13.04)
	AKHN	6(26.08)
	Nakil olmayan	14 (60.86)
CMV birlikteliği	+	16 (69.57)
	-	7 (30.43)
EBV birlikteliği	+	16 (69.57)
	-	7 (30.43)
BK birlikteliği	+	6 (26.09)
	-	17 (73.91)
COVİD birlikteliği	+	1 (4.35)
	-	22 (95.65)
Patoloji	Anjioinvaziv mukormikozis	16 (69.57)
	Negatif	7 (30.43)
Tanı yeri	Ağız içi	5 (21.73)
	Burun	7 (30.43)
	Göz	3 (13.04)
	Mandibula	1 (4.35)
	Negatif	7 (30.43)
Profilaktik antifungal	Flukonazol	5 (21.73)
	Posakonazol	10 (43.47)
	Almadı	8 (34.78)
Mortalite	Ölüm	20 (86.96)
	Yaşayan	3 (13.04)

Tablo 2. Laboratuar ve kemoterapi verileri

	Mean±SD	*Median (Min-Max)*
Tanı anı laboratuar değerleri		
WBC		4.95(0.22-323.72)
NE		1.91(0.01-60.82)
HGB	9.939±3.025	
PLT		60(6-482)
CRP		16.35(0.30-29.60)
Aldığı Kemoterapiler		
Kemoterapi sayısı		3(0-30)
Kemoterapi sırası		1(0-4)
HKHN hastasında engrafman süresi		
NE		15.5(11-19)
PLT		15(11-24)

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-196 Referans Numarası: 280

APLASTİK ANEMİ TANISI OLAN HASTADA ANTİTİMOSİT GLOBULİN TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN SERUM HASTALIĞI OLGU SUNUMU

Nigar Abdullayeva[1], Damla Çağla Patır[1], Metehan Karakoç[2], Filiz Vural[1]

[1]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı*
[2]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

Aplastik Anemi (AA) tedavisinde kullanılan antitimosit globulin (ATG), tavşan veya at serumundan üretilen poliklonal gamma globulindir. Attan üretilen ATG'nin, tavşandan üretilen ATG'den daha etkili olduğu düşünülmektedir (1). ATG, T hücrelerini baskılayarak, progenitör ve hematopoietik kök hücrelere immün aracılı saldırıyı azaltarak kemik iliğinin yeterli düzeyde iyileşmesini sağlar. ATG'nin T hücreleri üzerinde sitotoksik bir ajan gibi davrandığı ve kompleman aracılı hücre lizisini indüklediği gösterilmiştir. Lizis sonucu hücrelerden salınan sitokinler ve kemokinler, infüzyonun başlamasından saatler sonra sıklıkla sistemik bir inflamatuar yanıt ortaya çıkarır. Tedavi başladıktan yaklaşık günler ila haftalar sonra immun cevap geliştirerek, dokularda birikebilen immün kompleksler oluşturup, klinik olarak ateş, döküntü, eklem ağrısı, halsizlik veya diğer yapısal semptomlarla kendini gösteren serum hastalığına (SH) neden olur (2). Hastalarda bu hipersensitivite reaksiyonu yaklaşık %1-10 oranında rastlanmaktadır (3).

Biz burada AA tedavisi sonrası SH gelişen bir hastamızı olgu sunumu olarak tartışmayı amaçladık.

Yirmi yaşında paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH) klonu pozitif AA tanılı erkek hasta kliniğimize; alt ekstremitelerde, kollarda, gövdede başlayan peteşiyel ve purpurik döküntü (basmakla solmayan), ateş yüksekliği, yaygın eklem ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Hastanın anamnezinde on gün önce dış merkezde yatarak üç gün boyunca at kaynaklı ATG (Atgam) (40 mg/kg dozunda) aldığı öğrenildi. Mevcut tabloda hastada ön planda ATG ilişkili SH düşünülerek tetkikleri yapıldı. Tam kan sayımında hemoglobin değeri: 5.1 gr/dl, lökosit sayısı: 0,96 10^3/µL, trombosit sayısı: 4 10^3/µL izlendi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, Crp 234 mg/L saptandı. Bakılan diğer tetkiklerde LDH 202 U/L, Fibrinojen 436 mg/dL, D-Dimer 1460 µg/L FEU, İNR 1.26, kompleman düzeyleri: C3 34 mg/d (düşük), C4 <6 mg/dL (düşük), kriyoglobulin negatif, ANA 1/80 (granüler) izlendi. Hastaya yapılan cilt biyopsisinde histopatolojik incelemede dermiste perivasküler seyrek lenfosit infiltrasyonu izlendi. Hasta nötropenik olduğu için enfeksiyonu dışlamak amaçlı yapılan kan ve idrar kültüründe üreme izlenmedi, viral serolojik tetkikleri negatif saptandı ve çekilen akciğer, paranazal bilgisayarlı tomografide, batın ultrasonografide enfeksiyon odağı gözlenmedi. Hastaya üç gün boyunca Meropenem ve Metilprednizolon (intravenöz, 1 mg/kg dozunda) uygulandı. Steroid dozu kademeli olarak azaltıldı. Lezyonlar gerilediği izlendi, tedavi süresi boyunca ateşsiz izlendi ve klinik iyileşme sağlandı.

SH tipik olarak kendi kendini sınırlayan ateş, artralji, lenfadenopati ve döküntü semptomlarıyla ortaya çıkan klinik bir tanıdır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, heterojen protein seviyeleri, ilacın tipi, antijene veya kaynak hayvana önceden maruz kalma gösterilebilir. Hafif vakalarda tedavi semptomlara yönelik olarak, ciddi semptomların olduğu ağır vakalarda plazma değişimi ve intravenöz steroid tedavisi uygulanmaktadır (4), (5).

SH gelişme öyküsü olan bir hastada mümkünse sorumlu ilaçtan kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: aplastik anemi, antitimosit globulin, serum hastalığı

Kaynaklar

1. Atta EH, Dias DSP, Marra VLN, De Azevedo AM. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: A single-center retrospective study. Ann Hematol. 2010;89(9):851–9.
2. Wolanin SA, Demain JG, Meier EA. Successful Desensitization of a Patient with Aplastic Anemia to Antithymocyte Globulin. Allergy Rhinol. 2015;6(1):ar.2015.6.0110.
3. Feng X, Scheinberg P, Nunez O, Biancotto A, Takaku T, McCoy JP, et al. Serum Sickness and Plasma Cytokine Profiles After Treatment with Antithymocyte Globulin In Severe Aplastic Anemia Patients. Blood. 2010 Nov 19;116(21):1162.
4. Boothpur R, Hardinger KL, Skelton RM, Lluka B, Koch MJ, Miller BW, et al. Serum Sickness After Treatment With Rabbit Antithymocyte Globulin in Kidney Transplant Recipients With Previous Rabbit Exposure. Am J Kidney Dis. 2010 Jan;55(1):141–3.
5. Rizkallah J, Cordova F, Malik A, Zieroth S. Serum sickness after antithymocyte globulin administration in a cardiac transplant patient. Transplantation. 2012;94(11):68–9.

Peteşiyel ve purpurik döküntüler alt ekstremiteler



Peteşiyel ve purpurik döküntüler gövde



İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-197 Referans Numarası: 336

DİK TABLOSUYLA KENDİNİ GÖSTEREN AKUT LÖSEMİYİ TAKLİT EDEN B12 EKSİKLİĞİ OLGUSU

Ekin Kırcalı[1], Kübra Yel Uygun[2], Osman Yaşkıran[2], Sinan Demircioğlu[2]

[1]Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: B12 eksikliği nötrofil hipersegmentasyonu, makrositoz, pansitopeni, blastik farklılaşma gösteren hiperselüler kemik iliği gibi sonuçlara sebep olabilmektedir.Bu displastik değişimler kimi zaman miyelodisplastik sendrom (MDS)/akut lösemiyi taklit edebilmekte, öyle ki literatürde kimi hastalarda indüksiyon planından dönüldüğü görülmektedir.Hatta ateş, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA) nedeniyle trombotik trombositopenik purpura (TTP) sanılan B12 eksikliği vakaları dahi vardır.Biz de, yaygın damariçi koagulasyon (YDK/ DİK) ve pansitopeniyle başvuran, akut lösemiyi taklit eden B12 eksikliği olgumuzu paylaşmaktayız.

Olgu: 46 yaşında kadın hasta, bilinen şizofreni dışında hastalığı olmayıp ağır vajinal kanama nedeniyle hastanemiz acil servisine başvurduğunda lökosit sayımı: 710/ mm^3, nötrofil:420/ mm^3 Hb: 3,1 g/dL, trombosit: 15.000/ mm^3 bulunduğundan tarafımza danışıldı.Fizik muayenede hastada belirgin pallor, taşikardi ve zorlu solunum tespit edildi.Şizofreni açısından son 2-2,5 yıldır pandemi nedeniyle takipsiz olduğu belirtildi, herhangi bir ilaç kullanmıyordu.Koagulasyon parametrelerinden fibrinojen: 80 mg/ dL, D-dimer: 8659 µg/mL PTZ: 24 sn, aPTT: 35 sn olan hasta DİK sebebiyle yoğun bakım ünitesine kabul edildi. LDH: 1185 U/ L, Coombs testleri negatif, retikülosit indeksi düşük bulundu.Taze donmuş plazma, eritrosit ve trombosit gibi kan ürünleri uygun miktarlarda uygulandı ve acil kemik iliği biyopsisi yapıldı:"Kİ hiperselülerdir, Kİ mesafesini dolduran oval yuvarlak nukleuslu, dar sitoplazmalı bir/ iki nükleol içeren atipik formda hücreler görüldü.Bu hücreler yaygın CD71 ve Cadherin pozitifler.ERİTROİD KÖKENLİ BLASTİK VE ÖNCÜ HÜCRE İNFİLTRASYONU GÖRÜLEN KEMİK İLİĞİ" bulguları görülünce hasta genetik testler ve ileri tedavi planı için üst merkeze yönlendirildi.Burada, akım sitometride %10 myeloblast görüldü, akut myeloid lösemi ilişkili genetik anomaliler görülmedi.Patolojik incelemedeyse, megakaryositlerin bazılarında hipolobulasyon, küçük tek nüve bulguları dışında anomali ya da anlamlı blast artışı görülmedi ve akım sitometri bulgularıyla uyumsuz yorumlandı.Nutrisyonel parametrelerden B12: 140 ng/mL bulunan hastaya parenteral replasman başlandı.KLP önerisiyle risperidon eklendi.Solid organ malignitesi açısından BT tarama, vertebral MR, PAP-smear gibi tarama yöntemleri uygulanarak bunlar dışlandı.Parenteral B12'ye belirgin klinik ve laboratuar yanıtı olan hasta, tam kan sayımı ve koagulasyon parametreleri normal olarak halen ayaktan takiplerine devam etmektedir.

Sonuç: Klinik bulguları sinsi olabilecek B12 eksikliği genellikle malabsorpsiyondan, bazense alkolizm, B12 kaynaklarından kaçınma gibi durumlardan kaynaklanır ve ağır pansitopeniye sebep olabilir.B12, DNA sentezinin anahtar kofaktörü olduğundan, eksikliğinde çekirdek olgunlaşması yetersiz olacak, kemik iliğindeki eritroid öncüllerde megaloblastik değişimler ve inefektif hematopoez görülebilir.Bu defektif öncüllerin birçoğu dolaşıma salınmadan yok edilmekte, LDH ve indirekt bilirubin artışına sebep olabilmektedir.Literatürde de, kemik iliğinde hiperselülarite ve immatür hücre artışı görülen bu vakaların akut lösemiyle karıştığını, kimi vakalarda indüksiyon tedavisinin dahi planlandığı görülmüştür.B12'ye yanıt veren MDS vaka serileri vardır. Benzer şekilde ateş MAHA ile gelen, TTP tablosunu taklit eden vakalar bildirilmiştir.

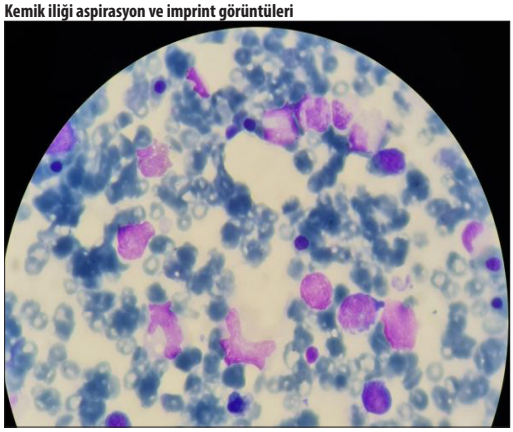
B12 analizlerinde, hem bağlı hem de serbest B12 ölçülmektedir.B12 eksikliğinin hiperselüler ve blast artışlı kemik iliğine sebep olarak, morfoloji itibariyle klinisyeni MDS ve akut lösemiye yönlendirebileceği akılda tutulmalı, pansitopeni ve B12 eksikliğiyle gelen hastalarda hızlı B12 replasmanı gündeme getirilmelidir.Bizim vakamızda olduğu gibi, bu vakalarda, serum B12 düzeyi çok düşük olmak zorunda da değildir.Akım sitometri, hematopatoloji konusunda deneyimli merkez konsultasyonu, akut lösseminin genetik özelliklerinin dışlanması doğru tanıya giden önemli adımlar olacaktır.

Anahtar kelimeler: B12 eksikliği, megaloblastic anemi, disemine intravasküler koagulopati, pansitopeni

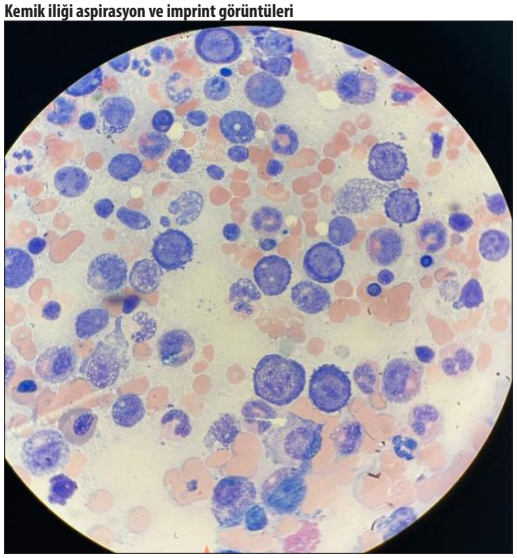
Kaynaklar

1. Vitamin B12 deficiency mimicking acute leukemia, Manojna Konda, MD,Abhijit Godbole, MD, PhD, Soumya Pandey, MD, and Appalanaidu Sasapu, MD. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2019 Oct; 32(4): 589–592. doi: 10.1080/08998280.2019.1641045
2. Vitamin B12 and folate deficiency presenting as leukaemia. Dokal IS, Cox TM, Galton DA. BMJ 1990;300:1263–1264.
3. Pernicious Anemia: Presentations Mimicking Acute Leukemia. Cristi Aitelli, BS, Lori Wasson, DO, and Ray Page, DO, PHD Southern Medical Journal • Volume 97, Number 3, March 2004. DOI: 10.1097/01.SMJ.0000082003.98003.88
4. Microangiopathic haemolytic anaemia with thrombocytopenia induced by vitamin B12 deficiency long term after gastrectomy. Yukinori Harada, Itsumi Komori, Kouhei Morinaga, and Taro Shimizu. BMJ Case Rep. 2018; 2018: bcr2018225915. doi: 10.1136/bcr-2018-225915
5. When the diagnosis is difficult to digest: severe vitamin B12 deficiency secondary to pernicious anemia mimicking life-threatening thrombotic thrombocytopenic purpura. Matthew Sochat, Daniela Hermelin, Daniel Chakos, Azam Farooqui, Jason Lunt, Ara Vartanyan & Nishant Poddar. Journal of Hematopathology volume 12, pages31–35 (2019)

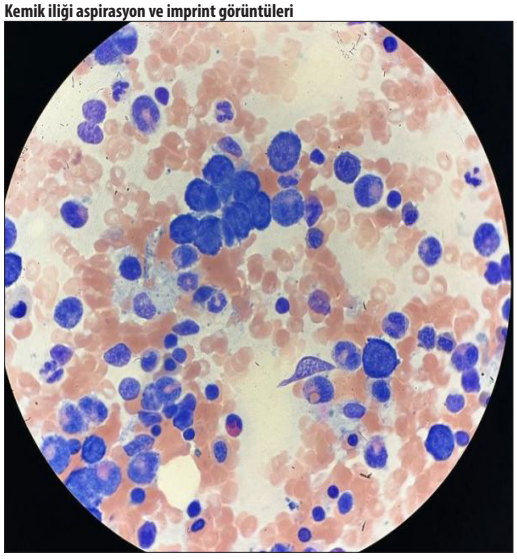
Kemik iliği aspirasyon ve imprint görüntüleri



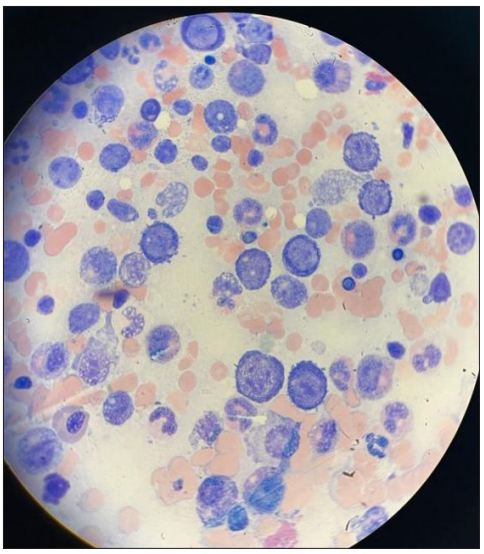
Kemik iliği aspirasyon ve imprint görüntüleri



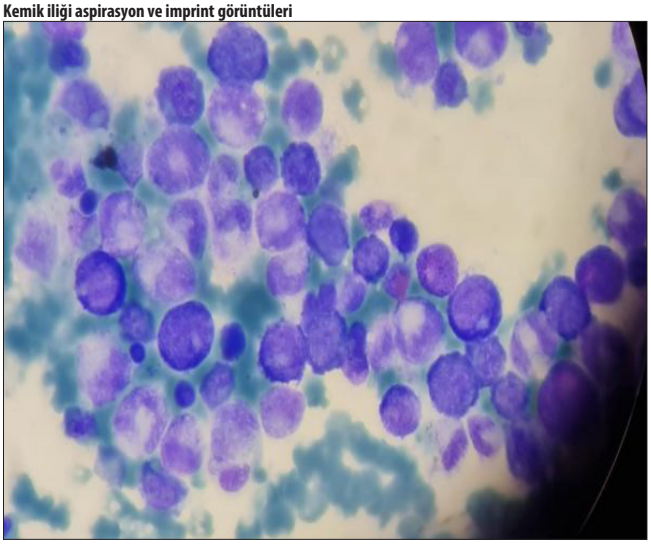
Kemik iliği aspirasyon ve imprint görüntüleri



Kemik iliği aspirasyon ve imprint görüntüleri



Kemik iliği aspirasyon ve imprint görüntüleri



■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-198 Referans Numarası: 97

COVID-19'DA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Isha Patkar[1], Ahmed Kouta[2], Fakiha Siddiqui[2], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]

[1]*Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa.*
[2]*Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.*

Giriş: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) bir pandemi olarak ilan edilmesinden bu yana, geçtiğimiz birkaç yıl içinde, vücut üzerindeki etkileri büyük bir araştırma konusu olmuştur [1]. COVID-19'un yorgunluk veya nefes darlığı gibi genel belirtileri bilinse de, şiddetli, evre 3, COVID-19 vakalarının doğrudan trombotik olaylarla sebep olduğu daha sonradan anlaşılmıştır [2]. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında tromboz insidansı non-COVID-19 olgulara gore çok daha yüksek saptanmış, bu yüksek insidans bu hastalarda görülen artmış pulmoner emboli, derin ven trombozu, arteriyel tromboz, miyokard enfarktüsü ve ani kardiyovasküler ölümlere bağlanmıştır [3]. Bu olaylar, SARS-CoV-2 konak hücreye girmesiyle meydana gelen endotel disfonksiyonu, trombositlerde görülen hiperaktivite, pıhtılaşma yollarının anormal aktivasyonu ve sonuç olarak hastalarda sıklıkla saptanan artmış D-dimer seviyeleri gibi birçok pıhtılaşma anormalliği ile meydana gelir [4]. Bu derlemede, COVID-19'un neden olduğu koagülopatinin mekanizmalarını açıklamayı, klinik çıkarımlarını ele almayı ve antitrombotik tedavilerin etkinliğini temel kurumların önerileri ışığında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Antikoagülasyon: COVID-19 enfeksiyonu sırasında trombotik olaylardan kaynaklanan ciddi sonuçların olasılığını azaltmak ve bunları önlemek için en önemli ve etkili yöntem antitrombotik tedavilerin kullanımıdır. Ancak bunların kullanımı, hastanın durumunun ciddiyetine, kullandıkları diğer ilaçlara ve ilgili olabilecek ek faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle birçok araştırmacının katılımıyla çok sayıda ulusal kurum antitrombotik tedavi açısından uyulması gereken öneriler ve kılavuzlar hazırlamıştır (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği kılavuzları, Tablo 1).

COVID-19'da kullanılan antitrombotik ajanlar konvansiyonel heparin (UFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), apiksaban, rivaroksaban, varfarin, sulodeksit ve aspirin olarak sıralanabilir. Bu ajanların kullanımı ve dozları, hastanın durumuna veya COVID-19'un ciddiyetine göre değişir. Daha spesifik olarak antitrombotik ajanların COVID-19 hastalarında kullanımı ayaktan hastalar, hastanede yatan ve kritik olmayan, hastanede yatan ve kritik ve hastaneden taburcu edilmiş olan hastalar olarak kategorize edilebilir. [5]

Hiperkoagulabilite: COVID-19 ile ilişkili trombotik olaylar, en sık olarak miyokard infarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli, venöz tromboembolizm ve arteriyel tromboz şeklinde kendini göstermektedir. Şiddetli, Evre-3 COVID-19 hastalarında kanama nadir olsa da, özellikle artmış koagülasyon ve pıhtılaşma zemininde, seçilmiş vakalarda COVID-19 sonrası kanama komplikasyonlarının görüldüğü vakalar kaydedilmiştir [6]. Koagülasyon anormallikleri COVID-19 sırasında sık görülür ve bu anormalliklerin hastalığın şiddeti ve prognozu ile korele olduğu gösterilmiştir [7]. Bu pıhtılaşma anormalliklerinden hastalarda en çok görülenler yükselmiş D-dimer seviyeleri, uzamış protrombin zamanı, yükselmiş fibrinojen seviyeleri ve trombositopeni olarak sıralanabilir [7]. Bu pıhtılaşma anormalliklerinin düzeyine göre üç aşamalı (Evre 1, Evre 2, Evre 3) COVID-19 ilişkili koagulopati önerilmiştir.

Tartışma: Sonuç olarak, COVID-19 infeksiyonu sırasında pıhtılaşma parametrelerinde büyük ve çok önemli değişiklikler meydana gelmektedir ve bu değişiklikler UFH, LMWH, apiksaban, rivaroksaban, varfarin, sulodeksit ve aspirin gibi antitrombotik ajanların etkin bir şekilde kullanılması ile yönetilmelidir.

Teşekkür: Bu projeye yardımları nedeniyle Dr. Atul Laddu ve Loyola ekibine teşekkür ederiz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Antikoagülasyon, DOAC'lar, Hiperkoagülabilite.

Kaynaklar

1- Keni R, Alexander A, Nayak PG, Mudgal J, Nandakumar K. COVID-19: Emergence, Spread, Possible Treatments, and Global Burden. Front Public Health. 2020 May 28;8:216.

2- Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. Thromb Res. 2020 Aug;192:152-160.

3- Kichloo A, Dettloff K, Aljadah M, Albosta M, Jamal S, Singh J, Wani F, Kumar A, Vallabhaneni S, Khan MZ. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec;26:1076029620962853.

4- Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. Med Hypotheses. 2021 Jan;146:110371.

5- Schulman, S, Sholzberg, M, Spyropoulos, AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. J Thromb Haemost. 2022; 00: 1- 12.

6- Boira I, Esteban V, Vañes S, Castelló C, Celis C, Chiner E. Major Bleeding Complications in COVID-19 Patients. Cureus. 2021 Aug 1;13(8):e16816.

7- Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. Thromb Res. 2020 Oct;194:101-115.

Tablo 1. ISTH 2022 COVID-19'da Antitrombotik Tedavi Önerileri [5].

Hastanede Yatırılmayan COVID-19 Hastalarında Antitrombotik Tedavi. (Evre 1)

Tavsiye Kalitesi	Kanıt Düzeyi	Öneri
3) Fayda yok	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Antiplatelet tedavinin hastaneye yatış, venöz veya arteriyel tromboz veya mortalite riskini azaltmada etkisiz olduğu kanıtlanmıştır.
3) Fayda yok	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	DOAC tedavisinin hastaneye yatış, arteriyel veya venöz tromboz veya mortalite riskini azaltmada etkisiz olduğu kanıtlanmıştır.
2b) Zayıf Fayda≥risk	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Hastaneye yatış riskini azaltmak için semptomların başlamasından sonraki 3 gün içinde oral sulodeksit tedavisi düşünülebilir.

Tablo 1. ISTH 2022 COVID-19'da Antitrombotik Tedavi Önerileri [5].

Tablo 1: ISTH 2022 COVID-19'da Antitrombotik Tedavi Önerileri [5].

Hastanede Yatan Kritik Olmayan COVID-19 Hastalarında Antitrombotik Tedavi. (Evre 2)

Tavsiye Kalitesi	Kanıt Düzeyi	Öneri
1) Güçlü Fayda>>>risk	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Düşük (profilaktik) doz LMWH veya UFH, tromboembolizm ve mortalite riskini etkin bir şekilde azaltmaktadır ve bu ajanların hiç kullanılmamalarına kıyasla önerilmektedir.
1) Güçlü Fayda>>>risk	A) 1'den fazla RKÇ'den elde edilen yüksek kaliteli kanıt, yüksek kaliteli RKÇ'nin meta analizleri veya yüksek kaliteli kayıt çalışmalarıyla desteklenen bir veya daha fazla RKÇ	Tromboz acısından yüksek riskli seçilmiş hasta gruplarında, düşük (profilaktik) veya orta doz LMWH veya UFH'ye kıyasla terapötik doz LMWH veya UFH, tromboembolizm ve son organ yetmezliği riskini etkili bir şekilde azaltmak için önerilir.
3) Fayda yok	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Tromboembolizm riskini ve diğer olumsuz sonuçları azaltmak için düşük (profilaktik) doz LMWH veya UFH'ye kıyasla orta doz LMWH veya UFH önerilmemektedir.
3) Zarar (güçlü) risk> fayda	A) 1'den fazla RKÇ'den elde edilen yüksek kaliteli kanıt, yüksek kaliteli RKÇ'nin meta analizleri veya yüksek kaliteli kayıt çalışmalarıyla desteklenen bir veya daha fazla RKÇ	Bir antiplatelet ajanla ek tedavi potansiyel olarak zararlıdır ve önerilmemektedir.
3) Fayda yok	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Terapötik doz DOAC'ın tromboembolizm riskini ve ölüm gibi diğer olumsuz sonuçları azaltmada etkisiz olduğu kanıtlanmıştır.

Tablo 1. ISTH 2022 COVID-19'da Antitrombotik Tedavi Önerileri [5].

Hastanede Yatan Kritik COVID-19 hastalarında antitrombotik tedavi. (Evre 3)

Tavsiye Kalitesi	Kanıt Düzeyi	Öneri
3) Fayda yok	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Profilaktik doz LMWH/UFH kıyasla orta doz LMWH/UFH, mortalite ve tromboembolizm dahil advers olay riskini azaltmada önerilmemektedir.
3) Fayda yok	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Terapötik doz LMWH/UFH, olağan veya profilaktik doz LMWH/UFH'e göre önerilmemektedir.
2b) Zayıf Fayda≥risk	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Hastanede yatan bazı kritik hastalarda, profilaktik doz LMWH/UFH'e bir antiplatelet ajan eklemek kesin olarak tanımlanmasa da potansiyel olarak mortaliteyi azaltabilir.

Hastaneden Taburcu Edilen Hastalarda Antitrombotik Tedavi.

Tavsiye Kalitesi	Kanıt Düzeyi	Öneri
2b) Zayıf Fayda≥risk	B-R) 1 veya daha fazla RKÇ'dan orta kalitede kanıt veya bu tür çalışmaların meta analizleri.	Hastaneden taburcu olan bazı hastalarda, yaklaşık 30 gün süreyle profilaktik rivaroksaban dozu potansiyel olarak venöz tromboembolizm riskini azaltabilir.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-199 Referans Numarası: 281

PULMONER EMBOLİDE GLİSEMİK GÖSTERGELER VE İLGİLİ BİYOBELİRTEÇLER.

Roumika Patil[1], Ahmed Kouta[2], Fakiha Siddiqui[2], Atul R Laddu[1], Bulent Kantarcioglu[2], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

Giriş: Venöz tromboembolizmin (VTE) ABD'de yılda 350.000-600.000 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Ölüm oranı her yıl yaklaşık 100.000 kişidir. Diabetes mellitus (DM), düzensiz glukoz metabolizmasından kaynaklanan en yaygın metabolik bozukluklardan biridir ve kardiyovasküler hastalıklar için çok önemli bir risk faktörüdür. DM'deki trombotik olaylara birkaç farklı faktör katkıda bulunur; bunlar arasında inflamasyon, hemostatik değişiklikler, çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin artan seviyeleri, bozulmuş fibrinoliz, artan oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon yer alır. Bununla birlikte, önceki çalışmalarda, DM'de kötü glisemik kontrol ile PE gelişimi arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir. Bu açıdan, HbA1c, diyabetik hastalarda gözlenen trombo-inflamatuvar yanıt düzeyini ölçmek için kullanılabilecek önemli bir parametre olabilir. Bu çalışmada, diabetik PE hastalarında glisemik kontrolun trombo-inflamatuar biyobelirteçler uzerindeki etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Diyabetik PE hasta örnekleri, Loyola Üniversitesi Tıp Merkezi ve bağlı hastanelerde devam eden araştırma protokolleri kapsamında toplandı. Trombo-inflamatuvar belirteçlerin (D-Dimer, CRP, PAI-1, tPA, TAFI ve vWF) düzeyleri ELISA yöntemleri, endojen glikozaminoglikanlar (GAG) ise Heparin Red (Red Probes, Muenster, Germany) yöntemiyle test edildi. 113 diyabetik PE hastasının, PE tanısı sırasındaki 3 ay içerisindeki HbA1c düzeyleri de dahil olmak üzere klinik bilgileri, hastaların elektronik tıbbi kayıtlarının incelenmesi yoluyla toplandı. Aktif kanserli hastalar dışlandıktan sonra, diyabetik PE hasta plazmasındaki (n:90) her bir biyobelirtecin dolaşımdaki seviyeleri sağlıklı kontrollerle (n:30) ve HbA1c seviyelerine (n:45) göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetik PE hastalarında test edilen tüm biyobelirteçlerin seviyeleri yüksek bulundu (P< 0.05). D-dimer (25.06 kat) ve CRP (42.01 kat) sağlıklı kontrollere kıyasla en belirgin artışları gösterdiği görüldü (Tablo 1). HbA1c düzeylerine göre D-dimer, CRP, PAI-1, t-PA ve endojen GAG düzeylerinde anlamlı farklılık gözlemlemedi (p< 0.05). HbA1c ≥ 7 olan diyabetik hastalarda TAFIa (p<0.01) ve vWF (p: 0.03) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 1).

Sonuç: Bulgularımız, diyabetik PE hastalarında artmış trombo-inflamatuar biyobelirteç düzeylerinin ve ilgili hemostatik yolakların düzensizliğinin patofizyolojik açıdan önemli olduğunu desteklemektedir. Artan TAFI ve vWF seviyeleri, kötü glisemik kontrolü olan diyabetik PE hastalarında bozulmuş fibrinoliz ve endotelyal düzensizliğin potansiyel katkıları olabilir. Bu sonuçlar diyabetik PE hastalarında glisemik kontrolun önemini vurgulamaktadır.

Teşekkür: Loyola Üniversitesi üyelerine proje boyunca yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Anahtar kelimeler: Pulmonary Emboli, Diabetes mellitus, Biyobelirteçler, Glisemik göstergeler.

Kaynaklar

1- Bělohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. Exp Clin Cardiol. 2013 Spring; 18 (2): 129-38.

2- Schmitt VH, Hobohm L, Sivanathan V, Brochhausen C, Gori T, Münzel T, Konstantinides SV, Keller K. Diabetes mellitus and its impact on mortality rate and outcome in pulmonary embolism. J Diabetes Investig. 2022 Apr;13 (4):725-737.

3- Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. Int J Crit Illn Inj Sci. 2013 Jan 3 (1):69-72.

4- Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2022 Sep; 18 (9):525-539.

5- Luo M, Tan KHX, Tan CS, Lim WY, Tai ES, Venkataraman K. Longitudinal trends in HbA1c patterns and association with outcomes: A systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2018 Sep; 34 (6):e3015.

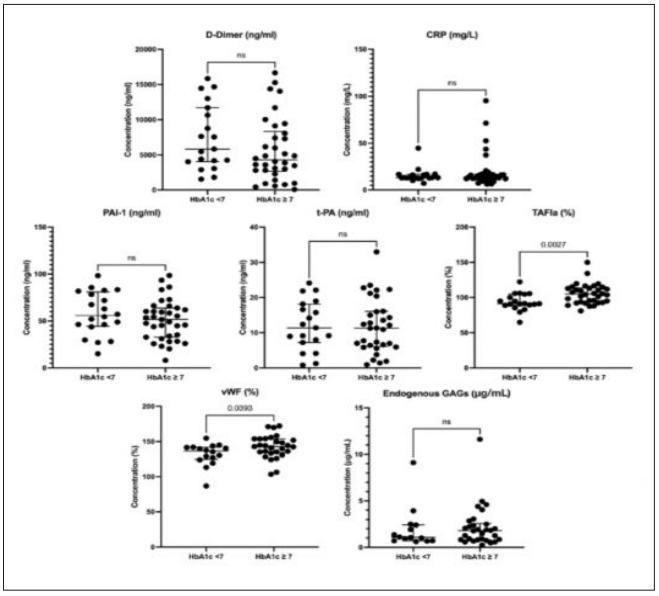
Tablo 1: Dolaşımdaki Trombo-inflamatuar Biyobelirteç Düzeyleri

A- Saglikli Kontroller ile Kıyasla Dolasimdaki Trombo-inflamatuar Biyobelirtec Düzeyleri (Ortalama, Ceyrekler Arasi Aralik)

Biyobelirteç	Tüm Hasta Grubu (n: 90)	Sağlıklı Kontroller (n:30)	Katlama Artışı	P Değeri
D-dimer (ng/ml)	6183 (2835-9294)	246.70 (79.07-420.30)	25.06	**<0.01**
CRP (mg/L)	21.43 (12.13-16.90)	0.51 (0.00-0.64)	42.01	**<0.01**
PAI-1 (ng/ml)	51.06 (32.30-66.31)	12.36 (1.92-16.46)	4.13	**<0.01**
t-PA (ng/ml)	11.71 (6.05-16.49)	3.40 (1.77-4.26)	3.44	**<0.01**
TAFIa (%)	101.3 (90.74-110.90)	86.13 (76.48-103.90)	1.17	**<0.01**
vWF (%)	138.2 (129.1-149.6)	66.73 (43.64-84.07)	2.07	**<0.01**
Endojen GAGlar (µg/ml)	2.09 (0.81-2.49)	0.68 (0.07-1.25)	3.07	**0.01**

B- HbA1c Düzeylerine Göre Trombo-inflamatuar Biyobelirteçlerin Dolaşım Düzeyleri. (Ortalama, Ceyrekler Arasi Aralik)

Biyobelirteç	HbA1c < 7 (N: 15)	HbA1c ≥ 7 (N: 30)	P Değeri
D-dimer (ng/ml)	7442 (4050-11725)	5676 (2681-8347)	0.12
CRP (mg/L)	15.77 (13.00-16.87)	20.06 (11.99-17.34)	0.90
PAI-1 (ng/ml)	58.07 (44.34-80.93)	51.04 (32.76-63.87)	0.29
t-PA (ng/ml)	12.02 (7.24-18.15)	11.91 (6.058-16.09)	0.79
TAFIa (%)	93.71 (88.84-104.70)	105.3 (93.65-113.70)	**<0.01**
vWF (%)	131.9 (124.60-142.00)	142.5 (134.30-153.70)	**0.03**
Endojen GAGlar (µg/ml)	2.006 (0.71-2.42)	2.192 (0.81-2.58)	0.66



Şekil 1

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-200 Referans Numarası: 358

METFORMİN PLAZMA HÜCRELERİ ÜZERİNDE ÖLDÜRÜCÜ ETKİYE SAHİPTİR

Ali Zahit Bolaman[1], Ersin Çakır[1], Rahmi Çetinkaya[2], Kemal Ergin[2], İrfan Yavaşoğlu[1]

[1]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Enstitüsü

Arkaplan: Multipl myelom en sık görülen 2.hematolojik kötü huylu ve şifa ile sonuçlanmayan bir hastalıktır. Oral antidiabetik bir ajan olan metformin'in kötü huylu hastalıklarda yararlı olabileceği rapor edilmiştir.

Amaç: Metformin'in myelom tedavisinde etkisi olabilir mi sorusuna cevap için myelom hücre serilerinde metformin'in plazma hücreleri üzerinde etkisi araştırıldı.

Materyel ve metod: U266 ve H929 myelom hücre serilerindeki hücreler %90 yoğunluğa ulaştığında pasajlanarak çoğaltıldı. Tripan mavisi ile hücre canlılığı doğrulandıktan sonra, hücreler 100 µl hacimde yaklaşık 1×10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekildi. Lenalidomid (myelom tedavisinde kullanılan ilaç), metformin ve lenalidomid-metformin kombinasyonunun IC-50'ye sahip konsantrasyonlarına bakıldı. Plazma hücreleri direk ışık mikroskopunda incelendi, MTS/PMS ile hücresel ölüm ve akım ölçerde anneksin V aracılığı ile apopitoz için değerlendirildi. İstatistik için SPSS 21 proğramı, Student T ve one-way testi kullanıldı.

Bulgular: U266 ve H929 myelom hücre serilerinden elde edilen kuyucuklara metformin, lenalidomid ve metformin+lenalidomid ilave edildiğinde metformin, lenalidomid ve lenalidomid+metformin ile hücre canlılığında azalma mevcuttu. Anneksin V kullanılarak bakılan akım ölçerde her üç gurupta da apopitoz artışı gözlendi.

Tartışma: Myelom hücre kültürü çalışmalarında plazma hücrelerinin çoğalmasında görev yapan (IGF-1) ve PI3K'nın ifadelenmesini AKT ve mTOR proteinleri üzerine metforminin etkili olduğu gösterilmiştir. Metformin ayrıca apopitozu artırmaktadır. Bu özellikleri nedeni ile plazma hücrelerinin büyüme ve gelişimi baskılanmaktadır. Bizim çalışmamızda da plazma hücreleri üzerinde öldürücü etki ve apopitozda artış gözlendi.

Sonuç: Metformin ucuz ve kolay erişilebilir bir ilaçtır. Myelom hastalarında genel tedaviye ilave olarak metformin kullanılması tedavi başarısını artırabilir. Klinik çalışmalar yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: metformin, myelom, hücre hattı

Kaynaklar

1. Zi FM, He JS, Li Y Wu C, Yang L, Yang Y, Wang LJ, He DH, Wu WJ, Zheng GF, Han XY, Huang H, Y Q, Cai Z.. Metformin displays anti-myeloma activity and synergistic effect with dexamethasone in vitro and in vivo xenograft models, Cancer Letters; 2015; 356:243-253. Doi:10.1016/j.canlet.2014.09.050
2. Wang Y, Xu W, Yan Z et Weili Z, Mi J, Li J, Yan H.. Metformin induces autophagy and G0/G1 phase cell cycle arrest in myeloma by targeting the AMPK/mTORC1 and mTORC2 pathways. J Exp Clin Cancer Res 2018; 37: 63. Doi:10.1186/s13046-018-0731-5

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-201 Referans Numarası: 98

FAMILIAL EOZINOPOHILIA

Serkan Güven[1], Emine Öztürlk[2], Inci Alacacioglu[3]

[1]Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi
[2]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi
[3]9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Introduction&Objective: Ailesel eozinofili (FE), belirgin eozinofili ve etkilenen aile üyelerinin hepsinde olmasa da bazılarında son organ hasarına ilerleme riski olan ama benign bir seyir ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır(1).

Results: 57 yaşında kadın hasta eozinofili ile kliniğimize başvurdu. Aynı dönemde oğlunda da tesadüfen eozinofili saptanmış. Geçmiş tetkikleri incelendiğinde eozinofil seviyesi (1.5 109/L) üzerinde olacak şekilde son 6 aydır devam ettiği gözlendi. Hastanın klinik olarak bir şikayeti yoktu. Reaktif nedenler dışlandı. Tesadüfen saptanan eozinofili nedeniyle antiparaziter (pyrantel pamoat) başlandığı öğrenildi. Aile üyelerine de pyrantel pamoat tedavisi verilmiş. Cevap alınamamış. 3 aylık düzenli steroid tedavisi önerilmiş fakat hasta 2 hafta süreyle kilograma 1 den olmak üzere steroid başlayıp sonrasında azaltarak kesmiş. Hasta kliniğimize başvurduğunda eozinofilinin devam ettiği gözlendi. Steroid tedavisi verildi ve 3 ay düzenli kullanımı önerildi. Serum B12 ve triptaz düzeyi normal olarak saptandı. FM de dalak boyutu normaldi. PY eozinofil artışı saptandı. Blast, monositoz, bazofili, sola kayma, displazi ve lökoeritroblastik kan tablosu saptanmadı. Kemik iliği hiposelülerdi, displazi ve inmatür morfoloji saptanmadı. Hipereozinofili gösteren kemik iliği olarak değerlendirildi. Flow cytometri (normal T hücre immünfenotipine sahipti) ile değerlendirildi. NGS (Next-Generation Sequencing) myeloid mutasyon paneli istendi. Mutasyon saptanmadı. Dış merkezde istenen PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ve PCM1-JAK2 FISH analizi negatif olarak değerlendirildi. Diğer myeloproliferatif neoplaziler açısından JAK2, BCR-ABL istendi. Mutasyon saptanmadı. Tüm vücut tomografik değerlendirilmesinde malignite lehine bulgu saptanmadı. Kardiyak MR da patoloji saptanmadı. Endoskopik ve Kolonoskopik değerlendirme de özofagus, mide, duodenum, ileum ve rektumda belirgin eozinofilik infiltrasyon saptandı. Hasta steroid tedavisini 3 ay olarak kulandıktan sonra bakılan tetkiklerinde eozinofilinin devam ettiği gözlendi. Hastanın oğlu 27 yaşında erkek idi. Onun da eozinofilisi olduğu saptandı. Geçmiş tetkikleri yoktu. Anti-paraziter (pyrantel pamoat) tedavisi başlanmış. Cevap alınamamış. Bir ay sonraki kontrol tetkiklerinde eozinofilisinin devam ettiği gözlendi. Anti-paraziter tedavi tekrar denendi. Fakat cevap alınmadı. Serum B12 ve triptaz düzeyi normal olarak saptandı. FM de dalak boyutu normaldi. PY eozinofil artışı saptandı. Blast, monositoz, bazofili, sola kayma, displazi ve lökoeritroblastik kan tablosu saptanmadı.Periferik kandan NGS myeloid mutasyon paneli istendi. Mutasyon saptanmadı. Dış merkezde istenen PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ve PCM1-JAK2 FISH analizi negatif olarak değerlendirildi. Diğer myeloproliferatif neoplaziler açısından JAK2, BCR-ABL istendi. Mutasyon saptanmadı. Tüm vücut tomografik değerlendirilmesinde malignite lehine bulgu saptanmadı. Kardiyak MR da patoloji saptanmadı. Kemik iliği ve endoskopik değerlendirmeyi kabul etmedi.

Discussion&Conclusion: Bu hasta açısından bundan sonraki süreçte tedavi planı olarak, Hidroksiüre, interferon, tedavisiz takip düşünmekteyiz. Familyal eozinofili nadir görülen bir durumdur(1). Bu açıdan tedavi planı olarak ortak bir değerlendirme yapmak mümkün değildir. Vakalarımızı paylaşıp, literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: familyal eozinofili, tedavi

Kaynaklar

1. Mayo Clin Proc. 2005 Jan;80(1):75-83.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-202 Referans Numarası: 217

B12 VİTAMİNİ TEDAVİSİ SONRASI GELİŞEN ALERJİK REAKSİYON; OLGU SUNUMU

Atakan Tekinalp[1], Recep Dursun[2], Sinan Demircioğlu[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Konya

Giriş: Vitamin B12 eksikliği anemisi anemi olgularının yaklaşık %1-2'sini oluşturur (1). Anemi olmadan da yorgunluk, güç kaybı ve nörolojik semptomlar gibi belirtilerle de ortaya çıkabilir. Pernisiyöz anemiye neden olan pariyetal hücre hasara başta olmak üzere emilim bozukluklar, B12 vitamini eksikliğinin en sık nedenidir (1). Belirti, bulguları ve etyolojisi folik asit eksikliğine benzediği için b12 vitamini düzeyi ile birlikte folik asit düzeyi de değerlendirilmelidir. Vitamin B12 eksikliği parenteral, oral veya sublingual yolla replase edilebilir. Suda eriyip atılabilme özelliği nedeniyle tedavide yan etki çok beklenen bir durum değildir (2). Yine de tedavi ile replasman sonrası eruptif cilt lezyonları ve hipersensivite reaksiyonu olguları bildirilmiştir (3).

Olgu: 71 yaşında erkek hasta, son 4-5 ayda artarak gelişen halsizlik, yorgunluk, efor kapasitesinde azalma ve zaman zaman bacaklarda uyuşukluk yakınmalarıyla başvurdu. Genel durumu iyi, vital bulguları stabil olup fizik muayanesi normaldi. Öyküsünde 15 yıl önce peptik ülser nedeniyle eradikasyon tedavisi aldığı, 7 yıldır tedavi ile kontrol altında olan benign protat hipertrofisi olduğu öğrenildi. Operasyon öyküsü yoktu. Tetkiklerinde Hb: 14,6 g/dL, WBC:6.700 /µL, PLT: 320.000 /µL,elektrolit, renal fonkisyon testleri ve transminaz düzeyleri normaldi. B12 vitamini düzeyi 150 pg/ml (Normal aralık 200-400 pg/mL) bulundu. Peptik ülser öyküsü olması nedeniyle intramusküler (IM) olarak vitamin B12 replasmanı ve gastroskpik endoskopi yapılması planlandı. Hastaya ilk 5 gün 1 gram/gün IM tedavi başlandı. Tedavinin ikinci gününde ayak dorsalinde, tibial alana ve malleolus tibialise yayılan, yer yer veziküler şekilde, 1-2 mm çaplı, hiperemik, deriden kabarık döküntüler meydana geldi (Resim 1 ve 2). Bu dönemde başka bir ilaç ya da herbal ajan kullanımı olmadığı öğrenildi. Tek doz 1 mg/kg metilprednizolon ve 5 gün oral feniramin uygulaması ile lezyonlar geriledi.

Tartışma: Siyanokobalamin ile ilişkilendirilen alerjik reaksiyon oldukça nadirdir ve literatürde vaka bildirileri şeklindedir. Pevny ve ark. uzun dönem kullanım sonrası bir olgu yayınlanmışlarken bizim olgumuzda reaksiyon, ilk dozdan sonra gelişmiştir. Standart bir tedavisi yoktur. Kartal ve ark. desensitizasyon ile herhangi bir reaksiyon gelişmeden başarılı desensitizasyon gerçekleştirmişlerdir (4). Olgumuzda henüz desensitizasyon çalışması uygulanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Vitamin B12, alerjik reaksiyon, desensitizasyon

Kaynaklar

1. Stouten K, Riedl JA, Droogendijk J, Castel R, Van Rosmalen J, Van Houten RJ, et al. Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice. BMC Fam Pract 2016;17(1):113.
2. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol 2014;166(4):496–513.
3. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112(6):2214–21.
4. Kartal O, Gulec M, Demirel F, Yesillik S, Caliskaner Z, Sener O. Vitamin B12 allergy and successful desensitisation with cyanocobalamin: A case report. Allergol Immunopathol 2012;40(5):324–5.



Resim 1



Resim 2

moleküler analizde BCR-ABL %16.2 IS saptandıktan sonra imatinib 400 mg/gün başlandı. İki hafta sonra tam hematolojik yanıt elde edildi. Üçüncü ay kontrolünde BCR-ABL %87.2 (IS)'ye yükselmesi nedeni ile imatinib tedavisi kesilip dasatinib 1x100 mg başlandı. Moleküler mutasyon analizinde TKI direnci saptanmadı. Dasatinib başlandıktan bir ay sonra grade 4 nötropeni grade 2 trombositopeni ve grade 2 anemi gelişmesi üzerine dasatinib tedavisi kesildi. Etyolojiye yönelik yapılan tetkiklerde sitopenileri açıklayacak herhangi bir neden bulunamadı. Takiplerinde dasatinib 3 ay kesilmesine rağmen sitopenileri derinleşen hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği hiposellülerdi (%30), megakaryositler normal sayıda izlendi, blast ve bazofil artışı izlenmedi, M/E: 1/5 idi, retikülin liflerde grade 1 artış mevcuttu. BCR-ABL %13.8 IS saptandı Hastamızda gelişen kemik iliği hipoplazisinin dasatinib kullanımına bağlı olduğu düşünüldü. Sitopenileri düzelmediği için diğer TKI'lerine geçiş yapılamadı. Hastamıza allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HSCT) yapılması planlandı.

Tartışma: Dasatinib kullanan kronik faz KML hastalarında grade 3-4 hematolojik yan etkiler sık görülmektedir (nötropeni %24, trombositopeni %19, anemi %11). İlaç kesilmesi ve doz azaltımı ile bu yan etkiler yönetilebilir [4]. KML seyrinde sitopeni gelişmesi durumunda KML ilişkili, TKI yan etkisi ve kemik iliği aplazi/hipoplazisi ayırıcı tanısı yapılmalıdır. TKI kullanımına bağlı kemik iliği aplazisinin mekanizması bilinmemektedir [5]. Literatürde dasatinibe ve diğer TKI'ne bağlı gelişen kemik iliği aplazisi ve allo-HSCT ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir[5][6]. Biz bu olguyu KML hastalarında TKI kullanımı sırasında gelişen sitopenilerin nadir bir neden de olsa kemik iliği aplazi/hipoplazisinin bir göstergesi olabileceğini vurgulamak için sunduk.

Anahtar kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, Dasatinib

Kaynaklar

[1] Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2017;28:iv41–iv51.

[2] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. Am J Hematol. 2020;95:691–709.

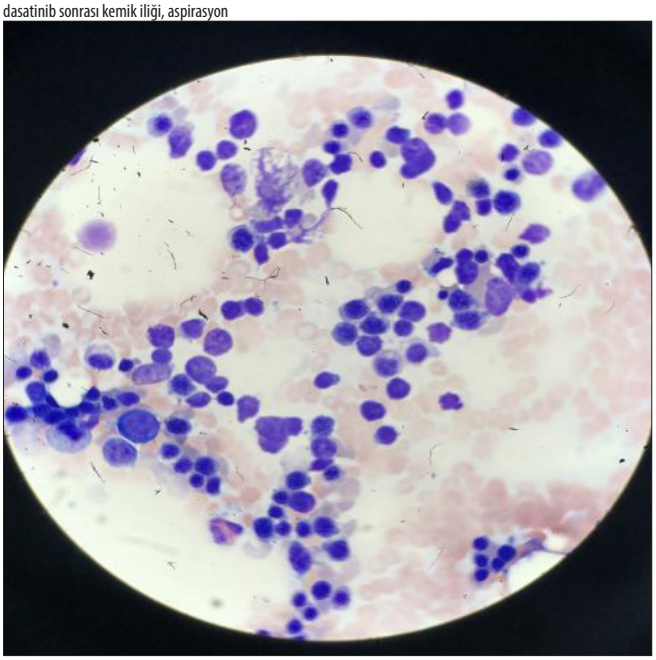
[3] Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362:2260–2270.

[4] Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer. 2018;212:29–68.

[5] Kamijo K, Shimomura Y, Yamashita D, et al. A Case of Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Bone Marrow Aplasia That Was Successfully Treated with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Case Rep. Oncol. 2021. p. 1139–1143.

[6] Feld J, Steinberg A, El Jamal SM, et al. Unexpected pancytopenia: Dasatinib induced aplastic anemia in chronic myeloid leukemia. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. 2022;28:232–236.

dasatinib sonrası kemik iliği, aspirasyon



■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-203 Referans Numarası: 156

DASATİNİB SONRASI KEMİK İLİĞİ HİPOPLAZİSİ GELİŞEN KRONİK MYELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Hatice Zeynep Dikici[1], Kübra Yel Uygun[1], Sinan Demircioğlu[1], Atakan Tekinalp[1], Özcan Çeneli[1]

[1]*Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya*

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML) Philadelphia kromozomu olarak adlandırılan t(9;22) translokasyonundan kaynaklanan, myeloid öncüllerin anormal proliferasyonu ile karakterize klonal hematopoetik kök hücre hastalığıdır. Yıllık insidansı 10-15/10^6 olarak bildirilmiştir [1].KML tedavisi tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) geliştirilmesiyle önemli oranda değişti ve 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %20'den %80-90'a yükseldi [2]. Dasatinib ikinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörü olup imatinib tedavisine yanıtsız olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır [3]. Burada dasatinib kullanımı sonrası kemik iliğinde hipoplazi gelişen bir olgumuzu sunduk.

Olgu: 42 yaşında, bilinen ek hastalığı olmayan erkek hasta Ekim 2021'de halsizlik baş ağrısı, baş dönmesi şikayeti ile başvurdu. Yapılan tetkiklerinde lökositoz, anemi trombositoz saptanması üzerine tetkik edilen hastaya kronik faz KML tanısı kondu. Başvuru anında WBC:233.000/µl, Hb:7.8 g/dl, PLT:842.000/µl olan hastanın kemik iliği aspirasyonu hiperselülerdi, M/E:10/1idi, %5 blast ve %4 bazofil izlendi. ELTS (EUTOS long-term survival score): 1.79 (Intermediate) olarak hesaplandı. Hastaya önce hidroksiüre,

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-204 Referans Numarası: 11

GEBELİK İLİŞKİLİ TROMBOSİTOPENİNİN NADİR SEBEBİ: KONJENİTAL TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Gamze Türker[1], Melis Özyazganlar Kasapoğlu[1], Emrehan Yiğit[1], Eda Küçük[1], Eyyüp Akkaya[2], Aslı Yüksel Öztürkmen[2], Eren Arslan Davulcu[2], Emine Gültürk[2], Fehmi Hindilerden[2]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Konjenital trombotik trombositopenik purpura (TTP) ADAMTS-13 genindeki inactive edici mutasyonlar sonucu ADAMTS-13 enziminin sekresyon ve sentezinin azalmasıyla karakterize trombotik mikroanjiopati (TMA) sendromudur. Kalıtım otozomal resesif olup prevalansı 1/milyon olarak bildirilmiştir. Konjenital TTP klinik seyri değişken olup neotanal dönem, çocukluk çağı ve yetişkin dönemde ortaya çıkabilir. Konjenital TTP için enfeksiyonlar, cerrahi, gebelik ve desmopressin uygulaması tetikleyici faktörlerdir.

Olgu: Bilinen hastalık öyküsü olmayan 29 yaş kadın ilk gebeliğinin 33. haftasında ekstremitelerinde morarma ve halsizlik şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Kan sayımında lökosit:8000/mm^3, Hgb: 9,1 g/dl, MCV:107 fl, trombosit:7000/mm^3 saptanmış. Koagülasyon testleri normal ve biyokimya testlerinde LDH yüksek (1148 U/L), AST ve ALT normal ve indirect hakimiyetli hiperbilirubinemi (t.bilirubin: 3 mg/dl, i.bilirubin: 2.4 mg/dl) saptanmış. Periferik yaymada her sahada 2-3 şistosit ve polikromazi saptanmış. Preeklempsi klinik ve laboratuvar bulguları saptanmayan hastaya edinsel TTP ön tanısıyla 1 plazma volümü eş değer TDP ile 3 ardışık seans plazma değişimi (PD) yapılmış. 3 seans plazmaferaz sonrası LDH düzeyi ve trombosit sayısı normal saptanmış. 3.PD'ni takip eden gün gönderilen ADAMTS 13 aktivitesi %58,59 (normal) saptanması üzerine ek PD yapılmayarak hasta taburcu edilmiş. Taburculuktan bir ay sonra ek yakınması olmayan hasta doğum için kadın doğum kliniğince kabul edildi. Fizik muyanesinde spesifik bulgu saptanmadı. Başvuruda Lökosit: 14240/mm^3, Hgb: 10.8 g/dl, mcv:97 fL, trombosit 10000/mm^3, kreatinin:1,1 mg/dl, AST-ALT-bilirubin normal, LDH:736 U/L, koagülasyon testleri normal saptandı. Periferik yaymada her sahada 3-4 şistosit görüldü ve trombosit sayısı 40000/mm^3 ile uyumluydu. Spontan vajinal doğum komplikasyonsuz sağlandı. Aksi ispat edilinceye kadar edinsel TTP Kabul edilerek PD başlandı. Eş zamanlı 1mg/kg metilprednizolon ve folbiol eklendi. Plazmaferez öncesi ADAMTS13 aktivitesi için kan örnekleri laboratuara gönderildi. 3 ardışık PD sonrası trombosit 290 bin/mm^3 ve LDH:230 U/L saptandı. 4. Seans sonrası PD sıklığı azaltılmaya başlandı. 6.seans PD evveli ADAMTS-13 aktivitesi %4,70 (N:>%40), ADAMTS-13 antijeni: 0,04 IU/ml (N:>0.19) ve ADAMTS-13 inhibitörü negatif saptandı. Konjenital TTP olarak değerelendirilen hastada PD ve metilprednizolon tedavisi sonlandırıldı. Yakın takipte izlem altında gerekirse aralıklı taze donuş plazma (TDP) infüzyonu uygulama programına alınması tasarlanarak taburcu edildi.

Tartışma: Konjenital TTP klinik bulguları erişkinle benzerlik göstermektedir. ADAMTS-13 enzimi yerine konduğunda TTP ilişkili laboratuvar hızla düzelmektedir. Ancak tekrarlayan TTP episodları TMA ilişkili kalıcı organ hasarıyla sonuçlanabilmektedir. Edinsel TTP'de yanıt sağlanması için gerekli PD seans sayısı 7-16 olarak bildirilmiştir. Olgumuzda 3 seans PD sonrası laboratuvar bulguların düzelmesi konjenital TTP olasığına işaret etmektedir. Gebelik geç dönemde VWF düzeyleri arttığından çoğu olgu ilk gebelik 3.trimesterde veya postpartum konjenital TTP tanısı almaktadır. Öte yandan 1.trimester spontan gebelik kayıpları da bildirilmiştir. Konjential TTP için standard tedavi konsensusu yoktur. ADAMTS-13 enzim aktivitesi <%5 olması ağır konjenital TTP ile uyumlu olup TMA ilişkili organ hasarı yüksek olduğu bildirilmiştir. Ağır konjenital TTP tanılı olgumuzda TMA episodlarının engellenmesi amaçlı 3 haftada bir TDP infüzyonu yapılarak ADAMTS-13 enzimin replase edilmesi planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: konjenital trombotik trombositopenik purpura, gebelik

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-205 Referans Numarası: 558

KLASİK HODGKİN LENFOMA VE DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA İÇERİKLİ KOMPOZİT LENFOMA: OLGU SUNUMU

Gül Cebecioğlu Hasançebi[1], Ceyda Özçelik Şengöz[2], Emre Aksu[2], Merve Kestane[2], Derya Selim Batur[3], Nergiz Erkut[2], Özlen Bektaş[2], Mehmet Sönmez[2]

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi

Kompozit lenfoma aynı organ veya anatomik bölgede eş zamanlı olarak iki veya daha fazla farklı lenfoma tipinin bulunmasıdır. Bu tümörlerin insidansı düşük olup, 1000'den fazla non-Hodgkin lenfoma vakası ile yürütülen bir çalışmada, kompozit lenfomaların insidansının %1 ile %4.7 arasında değiştiği bildirilmiştir. Klasik Hodgkin lenfoma (HL) ve diffüz büyük B (DBBHL) hücreli lenfoma birlikteliği nadir bir hastalık olan kompozit lenfomanın en az sıklıkta görülen tipidir. Bu vaka takdiminde 86 yaşında kompozit lenfoma tanılı bir hasta sunuldu.

86 yaşında erkek hasta, Ocak 2022 tarihinde halsizlik şikayeti ile başvurduğu dış merkezde yapılan toraks manyetik rezonans (MR) incelemede paratrakeal, paraaaortik, her iki derin servikal zincir, supraklavikuler bölgede konglomere lenfadenopatiler izlenmesi üzerine yapılan supraklavikular lenf nodu biyopsisi ile tarafımıza başvurdu. Biyopsi patolojisi bir lenf nodu CD 20 (+), CD 30 ve CD 15 yalnızca birkaç adet hücrede (+), LCA (+), Pax5 zayıf fokal (+), CD 79a (+), CD 43 (+), p53 az sayıda hücrede (+), mum-1 (+), c-myc (+), Ki-67 indeksi %60-70 olan DBBHL (Germinal merkez dışı fenotip) ve ikinci lenf nodu CD 30 (+), CD 15 fokal (+), Pax 5 zayıf (+), mum-1 (+) olan HL (Lenfositten zengin tip) olarak raporlandı (Resim 1-2).

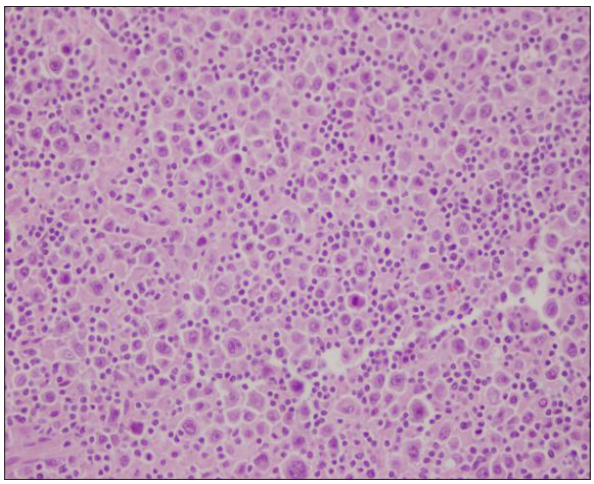
Hastanın öyküsünde ateş, kilo kaybı, gece terlemesi saptanmadı. Yapılan fizik muayenesinde, supraklavikular ve posterior servikal bölgelerde 2x2 cm boyutunda periferik lenfadenopatileri dışında ek özellik izlenmedi. ECOG skoru 1 idi. Hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde, hemoglobin:11.4gr/dl, beyaz küre:10290 /µL, trombosit 200000/µL, kreatinin 1.75 mg/dl, laktat dehidrogenaz 274U/L, beta-2 mikroglobulin 10.56 mg/L, sedim 78 mm/saat idi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi normoselüler olup infiltrasyon saptanmadı. Yapılan sitogenetik incelemelerinde anomali tespit edilmedi. Pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET-BT) incelemede servikal, supraklavikuler, postaurikular, aksiller, mediastinal, abdominal lenf nodlarında, dalak ve iliak kemikte artmış FDG tutulumları mevcuttu (Resim-3). Hasta evre 4 olarak değerlendirildi. Özgeçmişinde koroner by-pass operasyonu, aritmi, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastanın tedavisi R-COP olarak planlandı. Üç kür R-COP (rituksimab, onkovin, siklofosfamid, prednizolon) tedavisi sonrası çekilen PET-BT'de çok iyi parsiyel yanıt elde edildi.

Kompozit lenfomalar nadir görülen, agresif seyirli ve tedavi yanıtları oldukça düşük tümörlerdir. Bu vakada olduğu gibi ileri yaş ve evredeki hastalarda rituksimab içeren düşük yoğunluklu tedavilerin, hastalarda toksisiteye yol açmaksızın, yanıt ve semptomlarda düzelme sağlayabileceğini göstermekteydi.

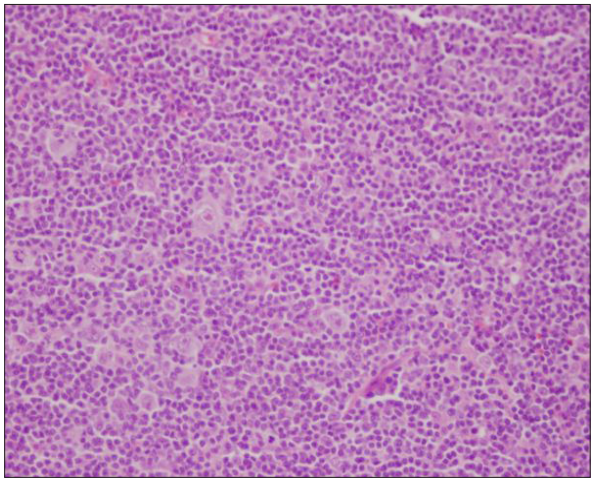
Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, kompozit lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, rituksimab

Kaynaklar

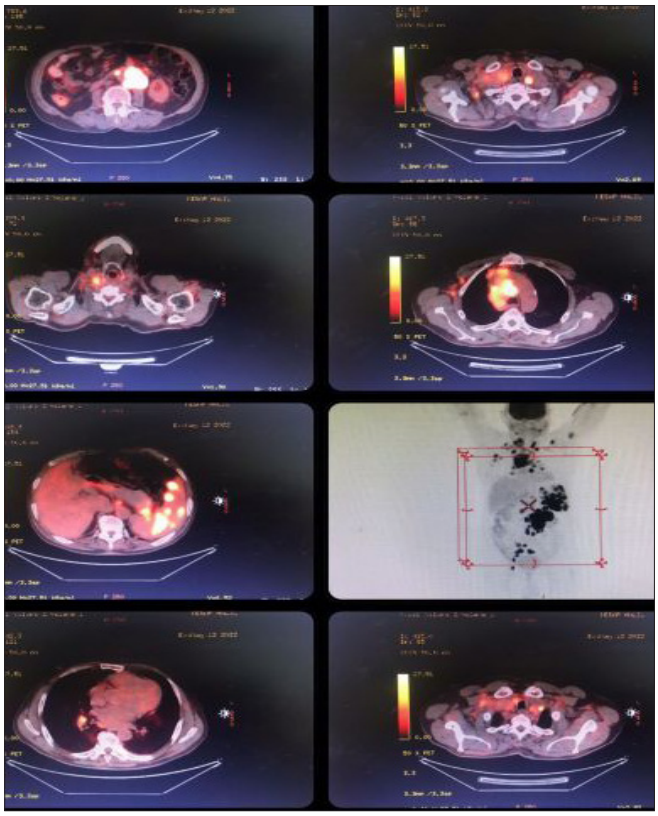
1. Goyal G, Nguyen AH, Kendric K, Caponetti GC. Composite lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma components: A case report and review of the literature. Pathol - Res Pract. 2016.
2. Kim H. Composite Lymphoma and Related Disorders. Am J Clin Pathol. 1993.
3. Wang J, Zhang R. Composite lymphoma of cervical lymph nodes with classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B cell lymphoma: a case report and literature review. Ann Palliat Med. 2020.



Resim 1. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (Germinal merkez dışı fenotip)



Resim 2. Klasik Hodgkin lenfoma (Lenfositten zengin tip)



Resim 3. PET-BT

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-206 Referans Numarası: 418

UZUN ZAMAN SONRA POEMS SENDROMU İLE NÜKS EDEN MULTİPL MİYELOM TANILI HASTA VE ÇARPICI CİLT BULGULARI

Eda Nuhoğlu Kantarcı[1], Selim Yılmaz[2], Ayşe Mine Önenerk Men[3], Damla Ortaboz[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Selin Küçükyurt Kaya[1], Deniz Özmen[1], Tuğrul Elverdi[1], Ayşe Salihoğlu[1]

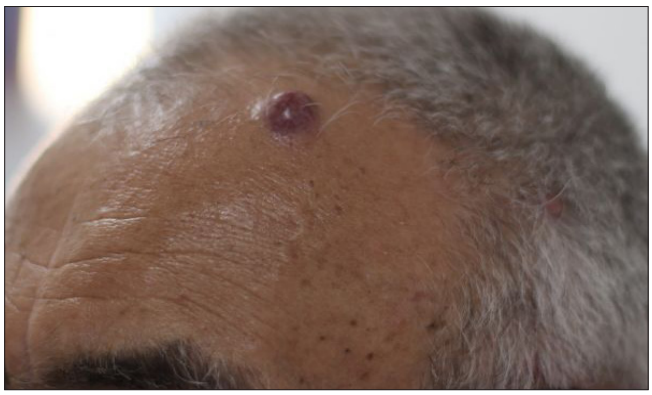
[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: POEMS sendromu, polinöropati, organomegali, monoklonal gamopati, hormon bozuklukları ve cilt değişikliklerinden oluşan bir sendromdur. Erkeklerde daha sık görülen nadir bir hastalıktır. Tanı için her iki zorunlu majör ölçütün (polinöropati, monoklonal plazma hücre hastalığı) bulunması ve diğer üç majör ölçütten ve altı minör ölçütten de en az bir adet görülmesi gerekmektedir. Castleman hastalığı majör ölçüt olmakla birlikte, glomerül benzeri hemanjiyom gibi cilt değişiklikleri ise minör ölçütler arasında yer almaktadır. Burada multipl miyelom (MM) tanısı ile otolog nakil olduktan uzun zaman sonra nöropati, Castleman hastalığı ve belirgin glomerül benzeri hemanjiyomlar ile karşımıza gelen POEMS sendrom tanılı hasta anlatılmaktadır.

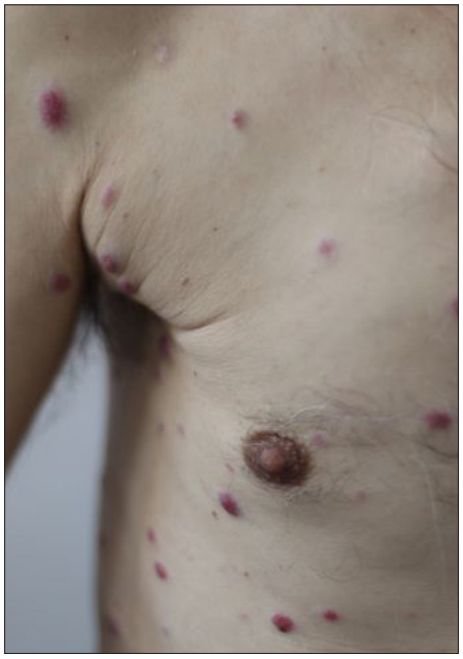
Olgu: Bilinen tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan 1960 doğumlu erkek hasta Haziran 2011'de kilo kaybı ve gece terlemesi nedeniyle tetkik edilirken tüberküloz nedenli spondilodiskit ön tanısı ile dört ay tüberküloz tedavisi almış. Tedavi bitiminden 2 ay sonra her 2 bacakta güç kaybı, yürümede zorluk ve bel ağrısı tariflemesi üzerine görüntülemelerinde kemiklerde yüksek metabolizma gösteren yaygın ve litik nitelikte tutulumlar saptanmış. Biyopsi sonucu IgA/lambda klonalite sahibi plazma hücreleri ile uyumlu olan hasta merkezimize yönlendirilmiş. Kemik iliğinde monoklonal plazma hücre artışı olmayan ve ISS-III MM olarak değerlendirilen hasta ışın, bifosfonat ve VAD (vinkristin, adriamisin, deksametazon) tedavileri aldı. Tedavi sonrasında çok iyi kısmi yanıt elde edilmesi üzerine Ağustos 2012'de hastaya otolog kök hücre nakli uygulandı. Aralık 2015'e dek tedavisiz izlenen hastanın takiplerinde pozitron emisyon tomografisinde (PET) yeni litik kemik tutulumları ve sağ koltuk altında 20 mm çapında yüksek metabolizmaya sahip lenf düğümü saptandı. Bunun üzerine sol femur başına ışın tedavisi uygulanan hastanın lenf düğümü örneklemesinin sonucunda patoloji saptanmaması üzerine tedavisiz takibe devam edildi. Hasta tarafımıza Ağustos 2021'de vücutta ve saçlı deride ciltten kabarık döküntüler ile başvurdu (Resim-1 ve Resim-2). Serum immünelektroforezde IgA/lambda monoklonal proteini izlenen hastada PET'te yoğun faaliyete sahip litik-sklerotik kemik tutulumları, en büyüğü sağ koltuk altında olmak üzere artmış ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) tutulumlu çok sayıda lenf düğümü mevcuttu (Resim-3). Hastanın elektromiyografisinde her iki bacakta belirgin polinöropati saptandı. Lenf düğümü incelemesinde görülen plazma hücre yayılımı Castleman hastalığı ile uyumlu bulundu. Cilt biyopsisinde dermiste boşluklar içeren hemanjiyomlar, telenjiektaziler ve endotel hiperplazisi içeren damarsal çoğalmalar izlendi (Resim-4). Nöropati, plazma hücre hastalığı, Castleman ile uyumlu lenf düğümü histolojisi ve glomerül benzeri hemanjiyom ile uyumlu cilt döküntüleri olan hastaya bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon (CyBorD) tedavisi başlandı. Dört tedavi sonrası nörolojik yakınmalarında, koltuk altı lenf düğümlerinin boyutunda ve cilt döküntülerinde belirgin düzelme elde edildi (Resim-5).

Tartışma: Daha önce MM tanısı ile etkin tedavi edilen hastanın 10 yıl sonra POEMS sendromu olarak nüks etmesi, cilt tutulumlarının yaygınlığı ve nöron hasarına sebep olabilen bir ilaç olan bortezomibin POEMS sendromunda etkili şekilde düzelme sağlaması ile hem lenf düğümlerinde hem de cilt tutulumlarındaki çarpıcı iyileşmeyi bu vaka üzerinden anlatmak istedik. Yapılan çalışmalarda POEMS sendromu tanılı olgularda ilk yakınmadan tanı konmasına dek geçen sürenin 120 aya kadar uzayabildiği gösterilmiş olup, olgumuzda sağ koltuk altındaki lenf düğümünün de yavaş büyüme seyrine sahip olması hastalığın sessiz ilerleyişini ispatlar niteliktedir. Multipl miyelom hastalığının diğer plazma hücre hastalıkları şeklinde nüks etmesi de sık görülen bir durum olmamakla birlikte, literatürde bu şekilde olgu bildirimlerine sık rastlanmamaktadır.

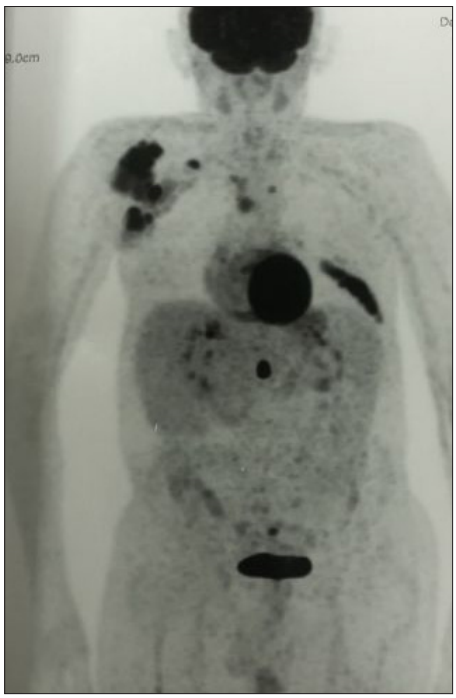
Anahtar kelimeler: multipl miyelom, POEMS sendromu



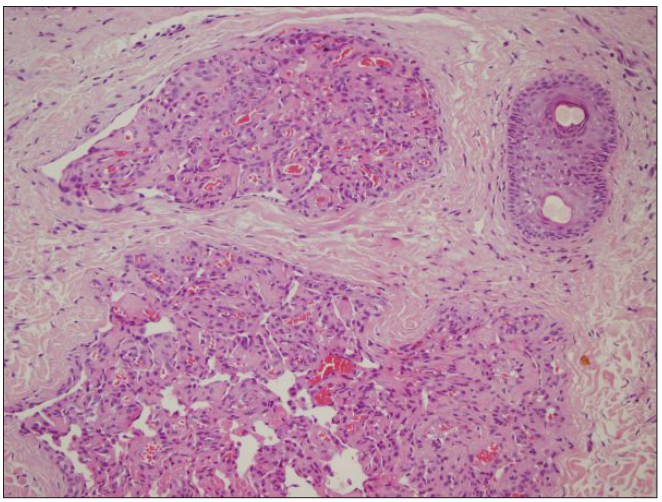
Resim 1. Kafa derisinde glomerül benzeri hemanjiyom



Resim 2. Vücutta yaygın glomerül benzeri hemanjiyomlar



Resim 3. Sağ koltuk altında yoğun metabolizmaya sahip çok sayıda lenf düğümleri



Resim 4. Damar endotelinde hiperplazi alanları görülen cilt biyopsisi



Resim 5. Tedavi sonrasında belirgin düzelme izlenen cilt döküntüleri

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-207 Referans Numarası: 286

TEKRARLAYAN/DİRENÇLİ SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ OLGUSUNDA İBRUTİNİB TEDAVİSİ SIRASINDA GELİŞEN İNTRAKRANİYAL KANAMA

Vural Kıraç[1], Yaren Nisa Genç[2], Ege Mertoğlu[2], Jepbar Gulladyyev[3], Deniz Gören[4,5], Mutlu Arat[5]

[1]*Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*
[2]*Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul*
[3]*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul*
[4]*Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul*
[5]*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul*

Giriş: İbrutinib, oral yolla kullanılan bir Bruton Tirozin Kinaz (BTK) inhibitörü olup, kronik lenfositik lösemi (KLL), mantle hücreli lenfoma (MCL), waldenström makroglobulinemisi, marjinal zon lenfoma ve graft versus host hastalığı için endikasyon onayı almış bir tedavi seçeneğidir. Bunlara ek olarak saçlı hücreli lösemide kullanımı ile ilgili devam eden faz 2 çalışması bulunmaktadır. Literatürde, gastrointestinal kanama, subdural hematom ve daha nadir de olsa hemotoraks gibi ibrutinib ilişkili kanama olguları

bildirilmiştir. Biz de burada relaps refrakter saçlı hücreli lösemi tanısı ile endikasyon dışı onay alınarak ibrutinib tedavisi başlanan bir hastamızda gelişen intrakraniyal hemoraji tablosunu paylaşmayı amaçladık.

Olgu: 68 yaşındaki kadın hasta ani çift görme ve baş ağrısı, her iki el bileğinde ve kasıkta ekimotik alanlar ile tarafımıza başvurdu. 2012'den beri relaps refrakter saçlı hücreli lösemi tanısı ile takip edilmekte olan hasta sırasıyla CDA, Rituximab-Bendamustin ve Rituximab-Vemurafenib tedavilerini almıştı. Son tedavisi üzerinden 14 ay geçmiş olan hastaya progresyon nedenli 4. sıra tedavi olarak iki hafta önce ibrutinib tedavisi başlanmıştı. Hastanın başvuruda vital bulguları normal sınırlar içerisinde idi. Laboratuvar bulgularında; Hb:13.8 gr/dL, MCV:99 fL, Trombosit: 56x10e9/L, Lökosit: 56x10e9/L, Nötrofil: 2x10e9/L, Lenfosit: 29,3x10e9/L, Monosit: 21,4x10e9/L saptandı. Protrombin zamanı: 13,3 sn, aPTT:34,6 sn, INR:1,17 idi. Antiagregan veya antikoagülan ilaç kullanımı olmayan hastanın anamnezinde bitkisel ürün veya destek tedavi kullanımı da yoktu. Nörolojik muayenesinde sağa bakışta bakış yönüne vuran horizontal nistagmus, sağa konjuge bakış kısıtlılığı, ataksik yürüme saptandı. Beyin BT ve MR'da pons dahil olmak üzere infra ve supratentorial alanlarda dağınık yerleşimli subkortikal çok sayıda akut hemorajik alanlar izlendi (Şekil 1 ve Şekil2). Hasta yaklaşık bir hafta süreyle yoğun bakım ünitesinde destek tedavi altında takip edildi, kontrol çekilen BT'lerinde lezyonlarda progresyon saptanmayan hasta rehabilitasyon programı planlanarak ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi. Poliklinik takiplerinde iki hafta sonra çekilen kraniyal BT'de kanama alanlarının büyük kısmının küçüldüğü saptanmıştır.

Tartışma: Kanama eğilimi ibrutinib tedavisinin sık görülen yan etkileri arasında tanımlanmış olup sıklıkla minor kanamalar şeklindedir, bununla birlikte hayatı tehdit eden intrakranial kanama tabloları da görülmüştür. İbrutinibin glikoprotein VI (GP VI) ve C tipi lektin benzeri reseptör 2 (CLEC-2) gibi trombosit kollajen reseptörlerinin sinyal yolunda inhibitör rol oynayan BTK ve Tec'i inhibe ederek kanamaya yatkınlık oluşturduğu raporlanmıştır. Hastalar, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, balık yağları, E vitamini ve asetil salisilik asit içeren ürünler kullanmamaları konusunda uyarılmalı, olası kanama komplikasyonları açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Ibrutinib, İntrakranial kanama, Saçlı hücreli lösemi

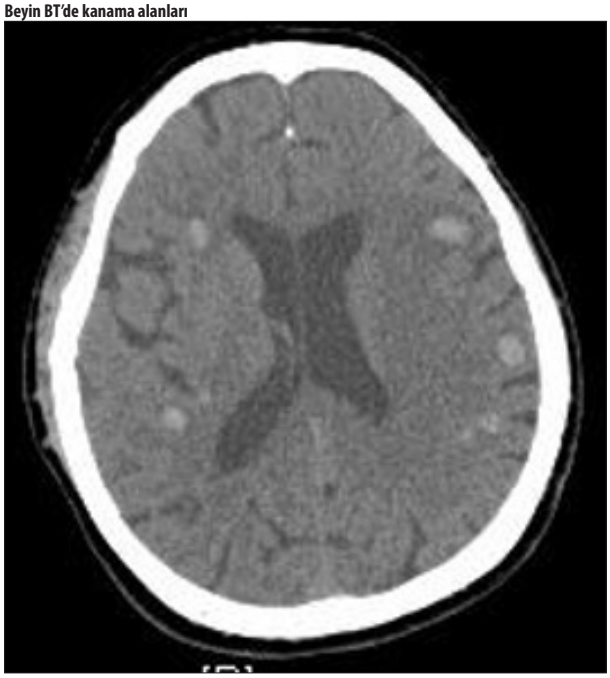
Kaynaklar

1. Ann Hematol. 2022 Jan;101(1):213-215.

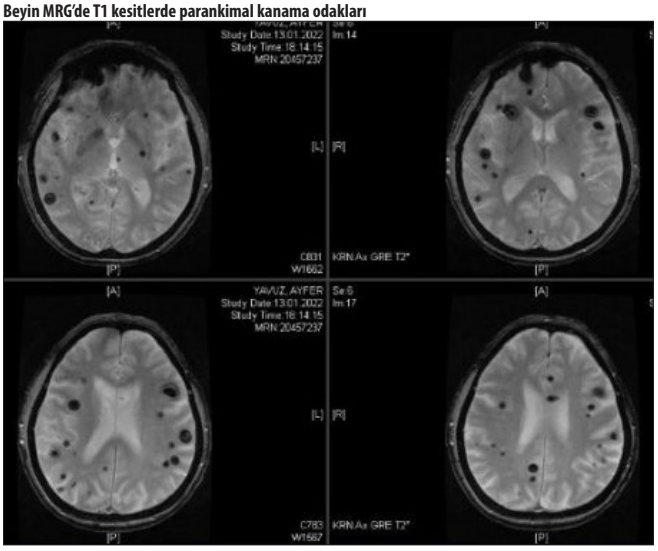
2. Ann Hematol. 2018, 97:1627–1632

3. Blood 2016. 127:2356–2358

Beyin BT'de kanama alanları



Beyin MRG'de T1 kesitlerde parankimal kanama odakları



■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-208 Referans Numarası: 560

ARSENİK TRİOKSİT VE RETİNOİK ASİT İLE KÜR SAĞLANAN YÜKSEK RİSKLİ PEDİATRİK AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Selime Aydogdu[1], Funda Tekkeşin[1], Begüm Şirin Koç[1], Dilek Ece[1], Suar Çakı Kılıç[1]

[1]SBÜ, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Abstract: Akut promyelositik lösemi (APL) klinik seyir ve biyolojisi diğer AML olgularından farklı biralt grubtur.Pediatrik AML olgularının %5-10'nu oluşturur.Kanama ve tromboz riski nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir.t(15;17) tranlokasyonu varlığı ile tanı alır.Oluşan PML-RARα füzyon protein geni malign fenotipin gelişmesine neden olur.Erişkin APL olgularında arsenik trioksit (ATO)+ retinoik asit (ATRA) kombinasyonu ile %90 üzerinde kür sağlandığı bildirilmiştir.Pedatrik olgularda genellikle ATRA+kemoterapi tercih edilmektedir.Ancak pediatrik olgularda da ATO+ATRA tedavisinin ATRA+geleneksel kemoterapiye benzer sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar bildirilmeye başlamıştır.Bu yazıda ATO+ATRA ile kür sağlanan bir pediatrik APL olgusu sunulmuştur.

Olgu sunumu:Vücudunda morluklar oluşması nedeniyle getirilen 6.5 yaş erkek hastanın fizik muayenesinde yaygın ekimozları ve 1 cm hepatomegalisi mevcuttu.Tetkiklerinde lökosit sayısı 2180/µL, nötrofil sayısı 450/ µL, trombosit sayısı 34.000/µL, hemoglobin 8.2 gram/dl, PTZ 16,3 sn, aPTT23sn, INR 1,26 sn idi.Periferik kanyaymasında %10 oranında myelosit ve %14 oranında myeloblast benzeri hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda(KİA) myelositer seride artış, displazi ve %30'unda auer çomakları görüldü.Hastada APL düşünüdü, kemik iliğinde FISH vePCR yöntemi ile t(15;17)(q24.1;q21.2), PML- RARα testi %92 oranında pozitif saptandı.Hastaya retinoik asit(ATRA) 25 mg/m^2/gün dozunda başlandı. Hiperlökositoz, tümör lizis ve kanama riski olan hasta yakın izleme alındı. PLT 50 bin/ µL ve fibrinojen 150 mg/dl üzerinde olacak şekilde replasman yapıldı.ATRA tedavisi altında şiddetli baş ağrıları olan hastaya diferensiasyon sendromu açısından prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlandı. Kranial difüzyon MR normal olarak değerlendirildi.Tedavinin 4.gününde ATO 0.15 mg/kg/gün eklendi.BOS tutulumu saptanmadı.Tedavinin 6.gününde lökosit sayısı 5000/µL saptandı ve tedaviye hidroksiüre eklendi.Beşinci günde lökosit sayısı 66000/ µL saptandı. Standart risk grubunda olan hasta beklenen lökosit sayısı düşüşü olmadığındanyüksek risk grubuna alındı.ADE (sitozin arabinozid, daunomisin, etoposid) kürü verildi. Kanama veya tromboz komplikasyonu gelişmedi.Covid19 PCR pozitifliği nedeniyle remisyon kontrolu 40. günde yapıldı,(15,17) negatif saptandı. Tedavinin 56. gününde KİA ve intratekal tedavi yapıldı. KİA remisyonda t(15;17) FİSH ve PCR PML RARα negatif saptandı. ATO ve ATRA tedavisine devam edildi.Üçüncü ATO kürü öncesi yapılan KİA da PML RARα PCR yöntemi ile pozitif saptandı, 1 hafta sonra tekrarlanan KİA da FİSH ve PCR yöntemi ile bakılan PML RARα negatif saptandı.Hastanın tedavi süresince Covid pozitifliği dışında yatış gerektiren enfeksiyonu olmadı, posakonazol proflaksisi başlangıcında gelişen hiperkalsemi dışında önemli metabolik

veya organ ilişkili komplikasyon gözlenmedi. Tedavi bitiminde yapılan KİA remisyonda PML RARα füzyon geni negatif, BOS da hücre görülmedi. Hastanın izlemine devam edilmektedir.

Tartışma ve sonuç: Pediatrik APL olgularında genel tedavi yaklaşımı ATRA ile kombine antrasiklin bazlı konvansiyonel kemoterapi uygulamasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda pediatrik APL olgularında da erişkinlerde olduğu gibi indüksiyon ve post indüksiyon tedavide ATRA+antrasiklin bazlı standart kemoterapiler yerine ATRA+ATO kombinasyonu kullanılmış standart risk grubunda %92 ve yüksek riskli grupta %83 oranında hastalıksız sağkalım sağlanmıştır. Hastaların kemoterapinin toksik etkilerine karşı korunduğu görülmüştür. HR grupta olan hastamızda sadece indüksiyon sırasında kemoterapi verilmiş, yapılan kontrollerde remisyonda oluğu görülerek ATO+ATRA ile tedavisi tamamlanmıştır. Pediatrik APL olgularında erişkin hastalar gibi kemoterapisiz veya minimal kemoterapi ile başarılı tedavi edildiğini gösteren çalışmaların artması APL tedavisinde kemoterapisiz veya minimal kemoterapi ile tedavi protokjollerine geçiş hızlanacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut Promyeloistik Lösemi, Arsenik trioksit, ATRA, Çocuk

Kaynaklar

1. Andrade FG, Feliciano S.V.M, Cezar IS, Brisson GDet.al. Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Model of Precision Medicine and hemotherapy-Free Therapy.Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 642. doi.org/10.3390/ijms22020642
2. Shannon E. Conneely * and Alexandra M. Stevens. Advances in Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia. Children 2020, 7, 11; doi:10.3390/children7020011
3. Francianne G. Andrade1, Suellen V. M. Feliciano1, Ingrid Sardou-Cezar 1,et.al Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Epidemiology, Molecular Features, and mportance of GST-Theta 1 in Chemotherapy Response and Outcome. ORIGINAL RESEARCH. published: 19 March 2021. doi: 10.3389/fonc.2021.642744.

Erişkin Akut Lösemiler

P-209 Referans Numarası: 99

YOĞUN KEMOTERAPİ İÇİN UYGUN OLMAYAN AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE VENETOKLAKS İÇERİKLİ KOMBİNASYON: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Asli Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: İleri yaş ve/veya komorbid durumlar nedeniyle yoğun kemoterapi için uygun olmayan akut miyeloid lösemide (AML) tek ajan hipometile edici ajan (HMA) ve düşük doz sitarabin (LDAC) ile ortanca sağ kalım sırasıyla 9.6 ay ve 4.1 ay ve tam yanıt (CR+CRi) oranı sırasıyla %17 ve %13 olarak bildirilmiştir. Venetoklaks (VEN) ve HMA veya LDAC kombinasyonu sağ kalım avantajı ve düşük tedavi ilişkili mortalite sağlayarak ileri yaş ve/veya komorbid durumlar nedeniyle yoğun kemoterapi için uygun olmayan AML'de standard tedavi tercihi olmuştur. Merkezimizde takipli AML hastalarında VEN+HMA veya VEN+LDAC deneyimimiz paylaşılacaktır.

Materyal & Metod ve Bulgular: Ekim2019-Nisan 2022 arasında AML tanısıyla VEN+HMA veya VEN+LDAC uygulanmış 9 hastanın verileri retrospektif tarandı. Çalışma grubunun (5 kadın, 4 erkek) ortanca yaşı 70 (67-78) saptandı. Tüm hastalar yeni tanı AML olup 4 hasta (%44.5) MDS transforme AML ve 5 hasta (%55.5) de novo AML tanısı aldı. Ekstramedüller hastalık saptanmadı. Ortanca takip süresi 10 ay (2-20), ortalama VEN kullanım süresi 9.5 ±7,05 (2-20) aydı. Altı hastada tedavi öncesi EKOG performans skoru 1, 2 hastada 2 ve 1 hastada 3 saptandı. ELN risk sınıflamasına göre 2 hasta (%22.2) kötü riskli ve 7 hasta (%77.8) orta riskliydi. Tek olguda FLT-3 ITD mutasyonu saptandı. İki hastaya Desitabin+VEN, 2 hasta LDAC+VEN ve 5 hastada Azasitidin (AZA) + VEN uygulandı. Üç hastanın daha evvel AZA maruziyeti vardı. Beş hastaya 1.basamakta VEN bazlı tedavi uygulandı. Bir hastaya klasik remisyon indüksiyon tedavisine yanıtsızlık nedeniyle HMA+VEN uygulandı. İki hastada tedavi evveli blast yüzdesi <%30, 3 hastada %30-50 ve 4 hastada >%50 saptandı. VEN öncesi 4(%44.4) hastada eritrosit, 1(%11.1) hastada trombosit süspansiyonu transfüzyonu bağımlılığı vardı. Tedavi sürecinde 8 hastada Grade 4, 1 hastada Grade 3 nötropeni saptandı. Tümör lizis sendromu gözlenmedi. VEN içerikli tedaviyle 4 (%44.4) hastada tam yanıt (CR), 3 (%33.3) hastada inkomplet tam yanıt(CRi) elde edildi. ve 1 hastada 2.kür sonrası CR elde sağlandı. Bir hasta yanıt değerlendirilmesi yapılamadan eksitus oldu. VEN içerikli indüksiyon sonrası transfüzyon bağımlılığı olan tüm hastalarda transfüzyon ihtiyacı ortadan kalktı. Tüm olgularda hematolojik remisyon sağlandıktan sonraki süreçte granülosit koloni stimülan faktör (GCSF) uygulandı ancak febril nötropeni gelişmedi. 4 hasta GCSF desteğiyle VEN bazlı tedavi düzenli devam ettirilebildi. Beş hastada GCSF desteğine ek olarak doz azaltımı gerekti. Beş hastada tedavi seyrinde pnömoni saptanmış olup 2 olgu ağır Covid-19 pnömonisi olarak tanı aldı. Hastaların tamamı antifungal profilaksi aldı (8 posakanazol, 1 vorikonazol) Antifungal profilaksi altında olası veya kanıtlı fungal pnömoni saptanmadı. İlk kür sonrası CR+CRi sağlanan 4 hastada relaps saptandı (1 hasta 5.ay, 2 hasta 6.ay, 1 hasta 15.ay). Ortanca tam yanıt süresi 5.5 (3-20) aydı. Takipte 5 hasta (%55.5) eksitus oldu. Mortalite nedeni 4 olguda hastalık relapsı eşliğinde gelişen nötropenik sepsis, bir olguda relaps hastalık eşliğinde gelişen COVİD-19 pnömonisi idi. Tüm olgular değerlendirildiğinde medyan progresyonsuz sağkalım süresi 5 (3.6-6.3) ay, medyan genel sağkalım süresi 14 (3.7-24.2) ay saptandı. Yaşayan 4 (%44.4) hasta 3'ü CR+CRi ve 1'i kısmi yanıtlı izlenmektedir.

Tartışma: Viale-A çalışmasında AZA+VEN ile 2.siklus öncesi CR+CRi oranı %43 toplam sağ kalım 14.7 ay, olaysız sağ kalım 9.8 ay, eritrosit ve trombosit transfüzyon bağımsızlık sağlanması oranı %58 olarak bildirilmiştir. Sınırlı sayıdaki hasta popülasyonumuzdaki 1.kurs sonrası CR+CRi oranımız ve toplam sağ kalım verilerimiz benzerdir. Hematolojik remisyon sağlanabilen hastalarımızda takipte FEN gözlenmemiştir. Bulgularımız yoğun tedavi için uygun olmayan AML hastalarında VEN bazlı tedavinin etkinliliğini ve uzun vadede yönetilebilirliğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: akut miyeloid lösemi, venetoklaks kombinasyon

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-210 Referans Numarası: 12

YAŞAMI TEHDİT EDEN İNFÜZYON İLİŞKİLİ REAKSİYON GELİŞEN MORBİD OBEZ OLGUDA BAŞARILI SPLİT DOZ DARATUMUMAB DENEYİMİ

Fatma Aykaş[1], Volkan Karakuş[1], Ömür Gökmen Sevindik[2]

[1]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Medipol İstanbul Üniversitesi Hematoloji Bölümü

Daratumumab (D) multiple myeloma (MM) tedavisinde kullanılan, anti-CD38 insan IgG-kappa monoklonal antikorudur. Vakaların %50'sinde infüzyon ilişkili reaksiyonlar (İRR) görülür. İlk dozda sıktır ve genellikle grade 1-2 reaksiyondur (1,2). Kısa infüzyon süresinin artmış İRR ilişkili olduğu gösterilmiştir. Böylece ilk doz D süresinin uzun tutulması gerekli görülmüştür. (3). Özellikle ilk gün infüzyon süresini kısaltmak için geliştirilmiş alternatif split doz D uygulaması mevcuttur. D'ın aşırı kilolu hastalarda kullanımıyla ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Burada grade 3 İRR nedeniyle infüzyonu durdurulmuş morbid obez olguda başarılı split doz D uygulaması sunulmuştur.

Astım öyküsü olan 55 yaş bayan anemi ve bel ağrısıyla başvurdu. Standart riskli relaps refrakter IgA lambda MM tanısıyla 4. basamakta DVd (daratumumab, bortezomib, dexamethasone) tedavisi planlandı. 115 kg ağırlığındaki olgu için gerekli D dozu 1840mg/gün'dü. Premedikasyon sonrası 1000cc izotonikte 1840mg D iv 50cc/saat infüzyonla başlandı. 80cc infüzyonla ani gelişen ciddi nefes darlığı ve hipoksi nedeniyle infüzyon durduruldu. Premedikasyon tekrarlandı ve nasal oksijen uygulandı. Solunum sıkıntısı artan hastada wheezing ve taşikardi izlendi ve acil kritik bakım biriminde gözleme alındı. Anaflaksi izlenmedi ve adrenalin gerekmedi. Ancak kliniği 10 saat gözlem ve tekrarlanan iv ve inhaler KS, inhaler β2 agonist, iv difenhidramin ve sürekli oksijen sonrasında düzeldi. Ertesi gün şiddetli baş ağrısı ve öksürük şikayetinin D ilişkili geç reaksiyon olabileceği düşünülerek verilen oral KS ile şikayetleri aynı gün düzeldi. DVd'nin split doz D infüzyonuyla verilmesi planlandı. Total doz bölünerek 2 ardışık günde verildi. Herhangi bir yan etki izlenmedi. Daha sonraki D dozları tek günde verildi ve yan etki görülmedi.

D ile İRR özellikle ilk dozda görülür. İnfüzyondan 1-3 saat önce premedikasyon önerilir. Geç İRR'ın önlenebilmesi içinde oral KS verilebilir. Obstruktif akciğer hastalıkları (OAH) İRR için bir risk faktörüdür (2). Premedikasyona rağmen grade 3 İRR gelişen hastamızda astım öyküsü İRR şiddetini artıran bir neden olabilir. Ertesi gün izlenen ve oral KS ile düzelen baş ağrısı ve öksürük geç reaksiyon olarak değerlendirilmiştir.

İRR'lar kısa infüzyon süresiyle ilişkilidir. İRR azaltmak için D infüzyon süresi uzatılmıştır. Birinci, ikinci ve sonraki dozlarda ortanca infüzyon süresi

sırayla 7.0, 4.3 ve 3.4 saattir (3). 7 saatlik infüzyon yaşam kalitesini olumsuz etkileyen istenmeyen bir uygulamadır. Split doz D ve İRR ilişkisi MMY1001 ve NCT01998971 çalışmalarında değerlendirilmiştir. Split doz D alan 32 vakanın 9'unda grade 1-2 İRR izlenmiştir. Grade 3-4 reaksiyon görülmemiştir. Çalışma sonunda split doz D; daha az ve hafif İRR ile ilişkili bulunmuştur (4). US Oncology Network grubunun çalışmasında ise split doz D'ın İRR artırmadığı gösterilmiştir (5).

Dozu vücut ağırlığına bağlı D; aşırı kilolu, obez ve morbid obezleri içeren hasta gruplarında henüz çalışılmamıştır ve veriler oldukça sınırlıdır. Roque ve arkadaşlarının D alanlarda aşırı kilonun sonuç ve yan etkilerini değerlendiren çalışmasında; aşırı kilolu olan ve olmayanlar arasında OS ve yan etki açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (6). 115kg ve BMI:51kg/m² olan vakamız morbid obezdir. Single D dozu vakamızda İRR gelişmesinde bir etken olabilir. Split doz D ile ise herhangi bir yan etki izlenmemiştir.

OAH olanlarda D sonrasında inhale bronkodilatatör ve KS'in maksimize edilmesi önerilmektedir (3). Astım için tedavi almayan olgumuzda split doz D sonrasında da tedavi başlanması gerekmemiştir.

Aşırı kilolu MM hastalarında D güvenliği ile ilgili veriler kısıtlıdır. Yüksek doz D infüzyonu gereken morbid obezlerde İRR daha sık ve daha ciddi midir henüz bilinmemektedir. Bu grup hastalarda ve İRR sıklığını artıran OAH olanlarda ilk split doz D infüzyonu güvenli ve alternatif bir uygulama olabilir.

Anahtar kelimeler: Daratumumab, Split ilk doz, İnfüzyon ilişkili reaksiyon

Kaynaklar

1- Xu XS. Moreau P. Usmani SZ et al. Split First Dose Administration of Intravenous Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma (MM): Clinical and Population Pharmacokinetic Analyses. Adv Ther (2020) 37:1464–1478.

2- McCullough KB, Hobbs MA, Abeykoon JP, Kapoor P. Common Adverse Effects of Novel Therapies for Multiple Myeloma (MM) and Their Management Strategies. Current Hematologic Malignancy Reports. 2018; https://doi.org/10.1007/s11899-018-0443-0

3- Janssen. DARZALEX® (daratumumab) injection, for intravenous use. 2019. http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/ prescribing-information/DARZALEX-pi.pdf (accessed March 13, 2020).

4- Usmani SZ, Jakubowiak A, Chari A et al. Split dosing of daratumumab in a phase 1b study of D plus carfilzomib -based regimens in patients with multiple myeloma. Annals of Oncology Haematological Malignancies. 2017;28(5):356.

5- Rifkin R. MD. FACP, Singer D. PharmD2, Aguilar K.M. MPH et al. Daratumumab Split First Versus Single Dosing Schedule Among Patients With Multiple Myeloma Treated in a US Community Oncology Setting: A Retrospective Observational Study. Clinical Therapeutics. 2019;41(15): 867-881.e7.

6- Roque A, Afonso MC, Rito L, et al. Impact of overweight in treatment with daratumumab in multiple myeloma patients [abstract]. HemaSphere. 2019;3(Supplement 1):963.

Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

P-211 Referans Numarası: 221

EQUALITY+:EŞİTLİK ARTI " PROJESİ: GÖÇMENLERDE HEMOGLOBİNOPATİ: EĞİTİM, ÖNLEME, TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Duran Canatan[1], Joan Lluis Vives Corrons[2], Giorgio Piacentini[3], Fatih Kara[4], Başak Tezel[4], Aslıhan Ugur Külekci[4], Elena Krishnevskaya[2], Özlem Zümrüt[1], Zekiye Özdemir[1], Kemal Gürsoy[1], Gamze Kaymak[4], Giuseppe Millimaggi[3], Vincenzo De Sanctis [3]

[1]Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı Hemoglobinopati Tanı Merkezi-antalya-türkiye
[2]Barselona Üniversitesi Josep Carreras Enstitüsü Barselona-ispanya
[3]Casa Di Quisisana Hastanesi Ferrara- İtalya 4 T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
[4]T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ankara- Türkiye

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, dünya çapında, %2.9 talasemi ve %2.1 orak hücre hastalığı (OHA) taşıyıcılığı olmak üzere yaklaşık %5 kişide taşıyıcılık vardır. He yıl 300.000'den civarında %30'u talasemi majör ve %70'i OHA olmak üzere hasta çocuk doğmaktadır. Göçler yoluyla, hemoglobinopatiler Akdeniz, Afrika ve Asya'dan tüm Avrupa, Amerika ve Avustralya'ya yayılmıştır ve küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Projenin amacı, Türkiye, İspanya ve İtalya'da göçmenlerin durumunu ele almak, hemoglobinopati önleme çalışmalarını değerlendirmek, göçmenlerin yoğunlaştığı Türkiye'nin Güney ve Güneydoğu illerinde sağlık yöneticilerini ve aile hekimlerini eğitmek, böylece göçmenlerde hemoglobinopatinin önlenmesi ve tedavi konularını içermektedir.

Yöntem: Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı koordinatörlüğünde,T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, İtalya'dan Casa Di Quisisana Hastanesi ve İspanya'dan Barselona Üniversitesi Josep Carreras Enstitüsü ortaklığında Avrupa Birliği Erasmus Mesleki Eğitim Projesine başvurulmuştur. Üç yıllık proje kabul edilmiştir.

Üç ülkede Ulus ötesi yönetim toplantıları, İspanya'da ve İtalya'da Meslek eğitim toplantıları, göçmenlerin yoğun olduğu Adana, Mersin, Hatay, Gaziantep, Kilis ve Şanlıurfa illerinde göçmen sağlığı merkezlerinde eğitim toplantıları planlanmıştır.

Sonuçlar: Pandemi nedeni ile toplantılar zamanında yapılamamışsa da, üç ulus ötesi yönetim toplantısı ve iki mesleki eğitim toplantısı gerçekleştirilmiştir. Bu eğitimler ile yirmi yönetici eğitilmiştir. Eylül ve Ekim aylarında yapılacak il toplantılarında yaklaşık 200 hekim eğitim alacaktır.

Projeden daha fazla hekimin yararlanması için, hemoglobinopatilerin yayılması, önleme programları, tanı ve tedavi yöntemleri ile komplikasyonlarını içeren yedi yayın uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmıştır.

Ayrıca Projemiz İspanya ortağın başkanlığını yürüttüğü ENERCA platformu (Avrupa Nadir Hematolojik Hastalıklar Platformu) ve İtalyan ortağın başkanı olduğu ICET-A platformu (Uluslararası Talasemi de Endokrin Komplikasyonlar Platformu ile tüm Avrupa, Ortadoğu ve Uzak Doğu ülkelerine yayılmaktadır.

Sonuç olarak; proje ile, illerde eğitim almış hekimlerin, bilimsel danışmanlıkları sayesinde göçmenlerin hemoglobinopatiler konusunda farkındalıkları artmış olacak, göçmenlerde hemoglobinopatiili çocuk doğumu önlenmiş olacak, göçmen hastaların tedavilerinde bir önceki EŞİTLİK projesi çıktıları ile daha iyi sonuçlar alınacaktır.

Anahtar kelimeler: Hemoglobinopati, Göçmen, Eğitim,

Kaynaklar

1.Canatan D, Corrons JVL, Piacentini G, et al. The "Equality Plus" Project on Migration and Hemoglobinopathies: Changes and Challenges for the Healthcare System in a Multiethnic Society (First Part) ENDOTHAL. Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza 2020;18;n1,27-35.

2. Canatan D, Corrons JVL, Piacentini G, et al. The Preventive Programs for Hemoglobinopathies in Italy, Spain and Turkey: The Equality Plus Project (2nd part) ENDOTHAL. Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza 2020;18;n3,1-15.

3. Canatan D, Corrons JLV De Sanctis. Diagnosis and Current Challenges in the Management of Hemoglobinopathies.The Equality Plus Project (3rd Part) ENDOTHAL Rivista Italiana di Medicina dell 'Adolescenza - Volume 2021;19, n. 1:1-8.

4. Canatan D, Corrons JVL, Piacentini G, et al. Immigration and screening programs for hemoglobinopathies in Italy, Spain and Turkey) Acta Biomed 2021; Vol. 92, N. 4: e2021410 DOI: 10.23750/abm.v92i4.11965.

5.Canatan D, Corrons JLV De Sanctis. Acute and chronic complications in hemoglobinopathies: The Equality Plus Project (4th Part) ENDOTHAL Rivista Italiana di Medicina dell 'Adolescenza 2021- Volume 19, n.2: 1-12. 2022; 4(1): 1-5.

6. Canatan D, Corrons JLV, Piacentini G.et al.What health care professionals need to know about hemoglobinopathies in migrants and refugees? The Equality Plus Project (5th Part) ENDOTHAL Rivista Italiana di Medicina dell 'Adolescenza 2022-Volume 20, n. 2, 1-9

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-212 Referans Numarası: 564

DEV PLAZMOSİTOM İLE BAŞVURAN RELAPS MULTİPL MYELOM OLGUSUNUN KARFİLZOMİB-SIKLOFOSFAMİD-DEKSAMETAZON İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Hasan Mücahit Özbaş[1], Esma Çınar[2], Birgül Tok[2], Ahmet Semih Yavuz[1], Alev Gül Baylan[1]

[1]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Multipl Myelom (MM) tedavisinde son yıllarda yeni ajanların kullanıma girmesi ile belirgin olumlu bir gelişim kaydedilmiştir. Ancak MM halen inkurabl bir hastalıktır ve hastaların büyük bir çoğunluğunda relaps gelişmektedir. Her Relaps geliştiğinde ilaç direnci ve klonal değişim nedeniyle tedavi başarısı giderek azalmaktadır. MM kemik iliği tutulumu ile birlikte daha az sıklıkla çok çeşitli dokularda kitlesel lezyonlar olan ekstrameduller plazmositomlar ile de karşımıza çıkabilmektedir. Önceki tedavi dirençli ve özelikle ekstrameduller plazmositomlar ile karşımıza çıkan olgular tedavinin yönetilmesinin çok zor olduğu bir hasta grubunu oluşturmaktadır (1,2). Bu olgu sunumunda intraabdominal dev plasmositom ile başvuran

relaps MM olgusunun karfilzomib-siklofosfamid- deksametezon protokolü ile etkin tedavisi ve klinik seyri özetlenmiştir.

Olgu sunumu: 66 yaşında erkek hasta 2005'de MM (IgG Lambda) tanısı aldı. 4 kür VAD ardından otolog kemik iliği nakli yapıldı. 2007'de ilk relaps gelişen hastaya melfalan-prednol- talidomid 6 kür uygulandıktan sonra talidomid ile idame tedavi verildi. 2011-2018 arası tedavisiz takipleri devam etti. Mayıs 2018'de sol böbrekte 2 cm kitle saptanan hasta dış merkezde opere edilmiş ve plasmositom saptanmış. Kliniğimize başvuran ve relaps hastaya bortezomib-deksametzon 6 kür uygulandı çok iyi kısmı yanıt (ÇİKY) alındı ve lenalidomid -deksametazon ile ocak 2021'e kadar idame tedavi verildi. Şubat 2022 sol yan ağrısı karında şişkinlik yakınması ile başvurdu. Fizik Muayenede batın orta hattan sol tarafa doğru uzanan 10cm'den büyük kitle ele geliyordu ayrıca umblikus düzeyinde 3 cmlik ayrıca bir kitle palpe edildi Laboratuvar tetkiklerinde anemi, renal disfonksiyon, Lambda hafif zincirde belirgin artış saptandı. Batın tomografisi çekildi intraabdominal sol tarafta böbreği ve dalağı invaze eden 110x101x150 mm kitle ve umbilikus düzeyinde 44x28mm ayrı bir kitle lezyonu görüldü (Resim 1). Kemik iliği imprint örneklerinde ve biyopsisinde diffüz Lambda baskın neoplastik plazma hücre inflitrasyonu izlendi (Resim-2). Yine batın içi ve umblikustaki kitlelerde yapılan tru-cut biyopsiler de Plazmositom ile uyumlu olarak raporlandı (Resim-3). Hastaya karfilzomib-siklofosfamid-deksametezon başlandı. Tedaviye başladıktan sonra batındaki kitle giderek küçüldü ve 6 kür sonunda tamamen kayboldu (Resim-1). Ayrıca monoklonal gamapati belirgin geriledi ve kemik iliği inflitrasyonu kayboldu. Hastanın tedavisine karfilzomib-deksametezon şeklinde devam edilmektedir.Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları Resim-4'de özetlenmiştir.

Tartışma: Relaps /Refrakter MM ve özellikle ekstramedüller yayılım gösteren olgularda tedavi başarısı istenilen düzeyde değildir. Bu olgularda standart bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. Hastanın kişisel özellikleri ek hastalıkları önceki tedavi ajanlarına cevabı veya direnci tedavi seçiminde etkili olmaktadır (1,2). Karfilzomib-siklofosfamid-deksametazon protokolünün kullanıldığı 23 hastanın dahil edildiği ve hastaları öncesinde median 6 sıra (3-10) tedavi almış olduğu bir çalışmada ortalama 4 kür(1-11) uygulama sonunda makul sayılabilecek bir yan etki profili ile Toplam yanıt oranı %52 ÇİKY %26 kısmı yanıt %26 Stabil hastalık %22 olduğu görülmüştür. progresyonsuz sağ kalım (PFS) 4 ay Toplam Sağkalım(OS) 11,9 ay olduğu saptanmıştır(3). En fazla 3 sıra tedavi almış 76 olgu ile yapılan başka bir çalışmada haftalık carfilzomib+sıklofosfamid dexametezon ile Toplam yanıt 85% (68% ÇİKY ve 29% tam yanıt) elde edilmiştir. Bu çalışmada OS 27 ay ve PFS 17 ay olmuştur(4). Sonuç olarak bu olgu bizlere, relaps refrakter MM hastalarda özellikle ekstramedüller kitle lezyonlarıyla başvuran hastalarda karfilzomib-sıklofosfamid deksametazon protokolün etkin bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, plazmositom,karfilzomib

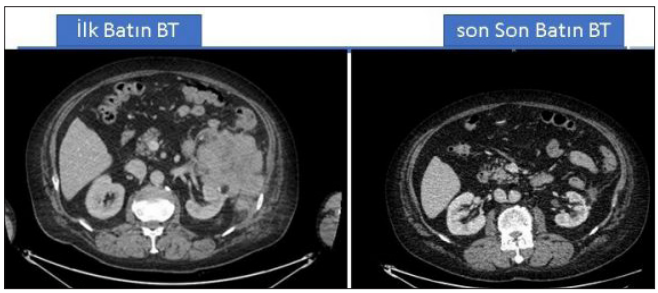
Kaynaklar

1- Moreau P, Kumar S.K., Miguel J.S., Davies F, Zamagni E, Bahlis N. et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol.. 2021 Mar;22(3):e105-e118

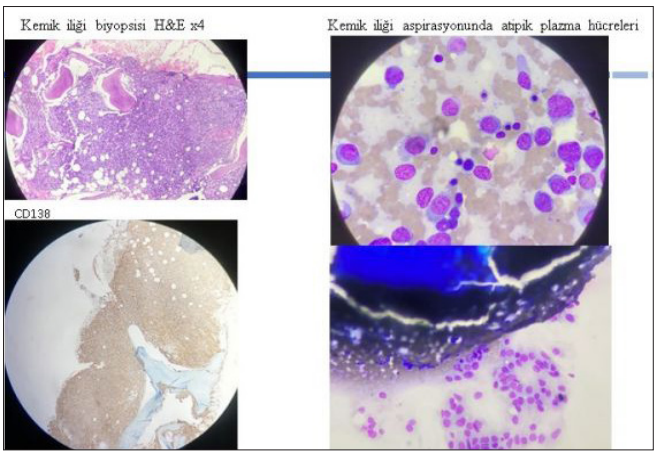
2- Bhutani M, Foureau D.M., Atrash S., Voorhees P.M. Usmani S.Z. Extramedullary multiple myeloma. Leukemia. 2020 Jan;34(1):1-20.

3- Pennipede D, Mohyuddin GR, Hawkins R, Ganguly S, Shune L, Ahmed N.et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (KCd) for the treatment of triple-class relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Eur J Haematol 2021 Dec;107(6):602-608.

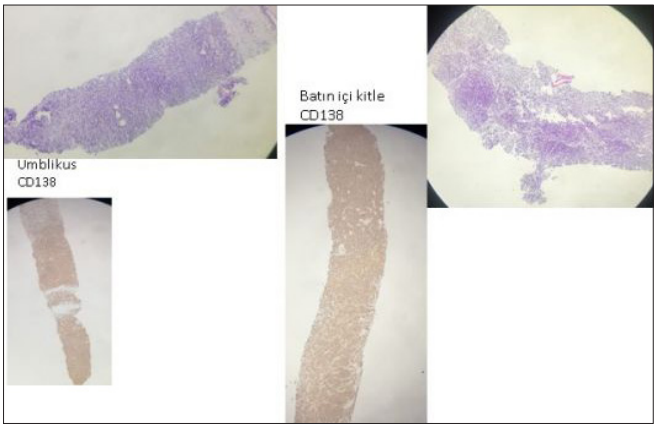
4- Venner CP, LeBlanc R, Sandhu I, White D, Belch AR, Reece DE.et al. Weekly carfilzomib plus cyclophosphamide and dexamethasone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Final results from the MCRN-003/MYX.1 single arm phase II trial Am J Hematol. 2021 May 1;96(5):552-560.



Resim 1. tedavi öncesi ve sonrası tomografi



Resim-2 kemik iliği bulguları



Resim 3. batın içi kitle patolojisi

• Şubat 2022		• Temmuz 2022
• Kreatinin (mg/dl)	1,3 mg/dl	• 0,83
• Tprotein (g/l)	64,5 g/l	• 58,9
• Albumin (g/l)	38,1g/l	• 41
• LDH: (u/l)(n:135-225)	281 U/l	• 235
• Kalsiyum (mg/dl)	9,0 mg/dl	• 9,3
• IgG (g/l) (N:7-16)	21 g/l	• 5
• Lambda hafif zincir (mg/l)	3400 mg/l	• 685
• (N:900-2100)		
• Lambda serbest zincir (mg/l)	1150 mg/l	• 12,4
• (N:5,6-26,3)		
• İdrar lambda hafif zincir(mg/l)	5820mg/l	• <2
• (N.0,6-6,3)		
• Hgb (g/l)	9,3 gr/dl	• 9,8

Resim 4. tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-213 Referans Numarası: 290

HEMOFAGOSİTİK SENDROM İLE SEYREDEN NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ OLGUSU: DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Vural Kıraç[1], Deniz Gören[2,3], Jepbar Gulladyyev[3], Mutlu Arat[4]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

[4]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İstanbul

Giriş: Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), bağışıklık sisteminin aşırı aktif, anormal tepkisinin neden olduğu, nadir görülen ve yaşamı tehdit eden bir durumdur. Ailevi ve edinsel formları mevcut olup, klinikte özellikle uzamış ateş ve hepatosplenomegali major bulgularıdır. Nadir bir durum olması, değişken sunumu ve özgün olmayan bulguları nedeni ile tanısı zordur. Bununla birlikte HLH'yi ayırıcı tanıda düşünmek, başarılı tedaviye doğru ilk kritik adımdır. Biz burada HLH ile seyreden ve takibinde diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)tanısı alan bir olgumuzu paylaştık.

Olgu: 51 yaşında kadın hasta ateş, kilo kaybı ve halsizlik yakınmaları ile dış bir merkezde üç hafta süreyle yatırılarak tetkik edilmiş. Yatışı sırasında ısrarlı yüksek ateş nedenli çoklu antibiyotik tedavileri alan, pansitopeni, hepatosplenomegali tespit edilen hastaya kemik iliği biopsisi yapılmış, şüpheli MDS olarak raporlanmış. Takibinde genel durumu kötüleşen, ateşi kontrol altına alınamayan, karaciğer enzimleri giderek artan, plevral ve perikardiyal efüzyon gelişen hasta ileri tetkik ve tedavisi yapılmak üzere merkezimize devir alındı. Fizik muayenede skleralar ikterik, hepatosplenomegali, supraklavikuler ve inguinal lenfadenopatileri saptandı. Laboratuvarda; hemoglobin 7,90 g/dL, trombosit 24x10e9/L, lökosit 2,75x10e9/L, ALT 113 U/L, AST 441 U/L, ALP 482 U/L, LDH 2284 U/L, total/direkt bilirubin düzeyi 9,7 mg/dL/6,9 mg/dL, albümin seviyesi 2,5 g/dL idi. Koagülasyon testlerinde fibrinojen:62, PT: 17.7, aPTT:36.4, INR:1.59 saptandı. Viral paneli negatifti. Ateş etyolojisine yönelik yapılan incelemelerde enfeksiyon odağı saptanmayan hastanın kültürlerinde üreme olmadı. Genel durumu bozuk olan hastanın mevcut değerleri ve klinik bulguları birlikte değerlendirildiğinde ateş, pansitopeni, splenomegali, ferritin düzeyinin >2000µg/L olması[MA1], hipertrigliseridemi ve fibrinojen düşüklüğü saptanması üzerine mevcut tablo hemofagositik lenfohistiyositoz ile ilişkilendirildi ve kemik iliği aspirasyonu ile biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonunda da hemofagositoz görülmesi üzerine, hastaya HLH-2004 tedavi protokolü başlandı. Tedavi ile birlikte klinik tablosu düzelmeye başlayan hastanın kemik iliği biyopsi materyalinde hemofagositik histiyositozun yanısıra diffüz büyük B hücreli lenfoma ile uyumlu yüksek gradeli, CD20(+) B hücreli lenfoproliferatif hastalık infiltrasyonu raporlandı (Şekil 1-6). Bunun üzerine hastaya R-CHOP protokolü başlandı. Klinik tablosu ve laboratuvar bulguları düzelen hasta toplamda 3 kür tedavisini güncel olarak almış olup klinik ve nodal remisyon durumu içinde, HLH tablosu düzelmiş olarak ayaktan tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma: Edinsel HLH çeşitli tetikleyicilerle birlikte, sporadik bir durum olarak ortaya çıkan patolojik, lethal immün aktivasyon sendromudur. Sebebi bilinmeyen ateş takibi sırasında akla gelmeli, hayatı tehdit eden bir durum olması nedeni ile tedavisi ivedilikle başlanmalı ve beraberinde altta yatan lenfoma, kollajen doku hastalıkları, infeksiyon gibi tabloların aydınlatılması için gerekli tetkikler planlanmalıdır. Altta yatan nedenin saptanarak ortadan kaldırılması olgumuzda da olduğu gibi dramatik başarı ile sonuçlanabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Ateş, Hemofagositik sendrom, Non Hodgkin lenfoma

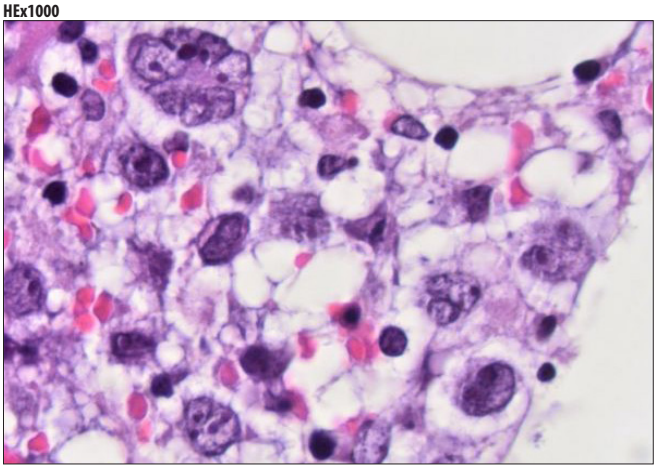
Kaynaklar

1. Blood (2011) 118 (15): 4041–4052.

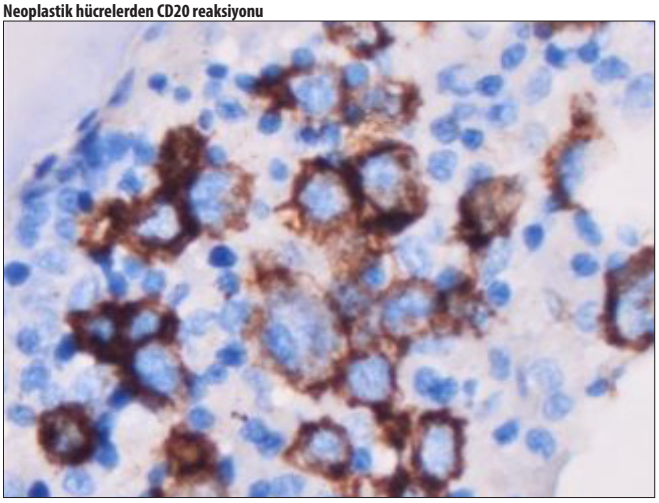
2. Blood (2019) 133 (23): 2465–2477.

3. Journal of Microbiology, Immunology and Infection.(2011). 44(3): 191-197

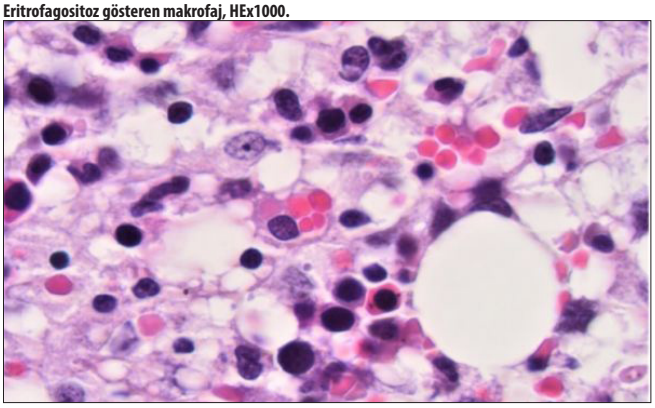
Paratrabeküler, yama-intersitisyel karakterde bazıları multilobüle sentroblastik hücre infiltrasyonu, HEx1000



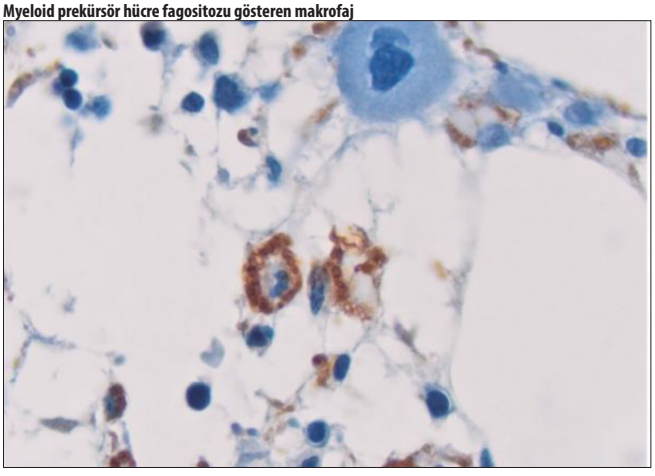
Neoplastik hücrelerden CD20 reaksiyonu



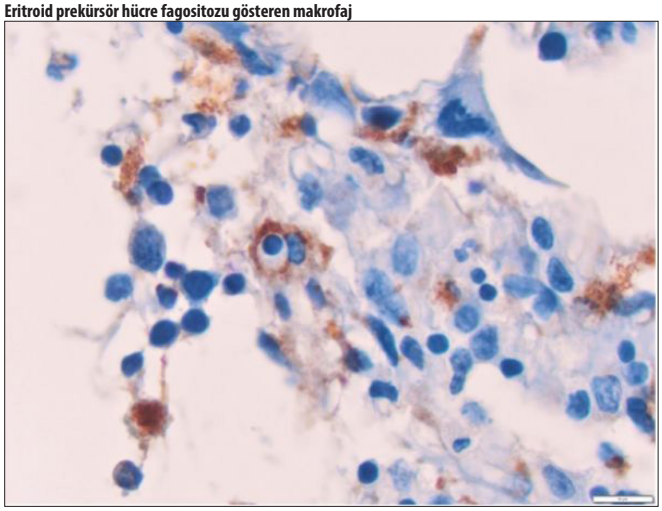
Eritrofagositoz gösteren makrofaj, HEx1000.



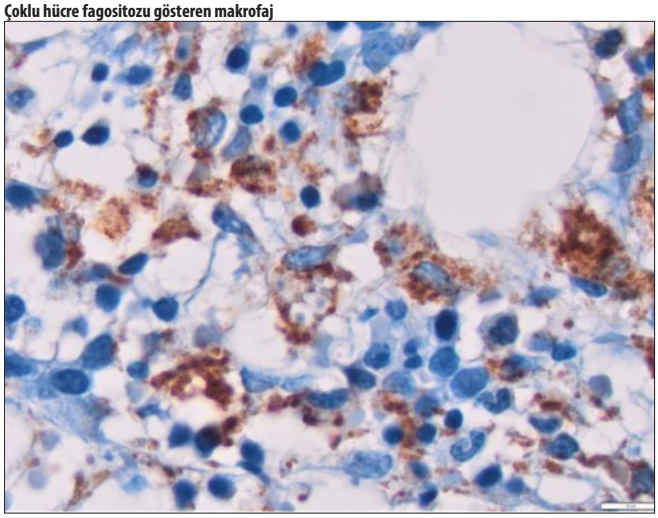
Myeloid prekürsör hücre fagositozu gösteren makrofaj



Eritroid prekürsör hücre fagositozu gösteren makrofaj



Çoklu hücre fagositozu gösteren makrofaj



■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-215 Referans Numarası: 567

ÇOKLU LİTİK KEMİK LEZYONLARIYLA PREZENTE OLAN- HIZLI MORTAL SEYREDEN BURKİTT LENFOMA, VAKA SUNUMU

Ferda Can[1], Cemile Selimoğlu[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[2], İmdat Dilek[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Burkitt Lenfoma (BL), yüksek dereceli hızlı seyirli bir B hücreli lenfoma olup endemik, sporadik ve immunyetmezlik ilişkili 3 formda karşımıza çıkmaktadır. BL sıklıkla hastalık ilişkili lenfadenopati-kitle lezyon bulgularıyla prezente olur. Hastalığın kemik litik lezyonlarla birlikte seyri literatürde vakalar şeklinde bildirilmiştir.

Vaka Sunumu: 67 yaşında erkek hasta 1 aydır olan kemik ağrıları, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi nedeni ile iç hastalıkları servisine yatırılmıştı. Fizik muayenede boyunda sağda 1,5 cm, solda 1 cm ağrısız, fikse olmayan lenfadenopatiler mevcuttu. Labaratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı normal, LDH düzeyi 491 U/L, ürik asit: 5.3 mg/dl bmbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Malignite ön tanısıyla yattığı serviste Pet BT çeklilen ve sonucunda her iki servikalde maksimum 1,5 cm lenfadenopatilerde SUVmax: 11.58, sol paraaortik, perigastrik ve hepatik lenf nodu istasyonlarında SUVmax: 7.65 lenfadenopatiler ve iskelet sisteminde yaygın multiple litik/yer yer sklerotik lezyonda artmış F-18 FDG tutulumu izlenmiş olan hasta tarafımıza konsülte edildi. Hastanın servikal lenf nodu aspirasyonunda hematolenfoid malignite şüphesi olması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda veziküler nükleuslu, nükleol belirginliği gösteren blastik karakterde atipik lenfositler izlendi. Akım sitometride bu hücrelerin CD34 ve TdT negatif; CD19, CD81, CD20, CD79b, FMC7, CD10, CD22 (kısmi), cCD79a, cCD22, CD38 eksprese ettiği gözlendi, immunhistokimyasal olarak CD20 ve CD10 ile diffüz pozitif boyanma, CD3 ve CD5 ile çok nadir hücrede pozitif boyanma, Bcl2, siklin D1 ve Tdt ile belirgin bir boyanma izlenmedi. Hastada morfolojik, immunhistokimyasal ve klinik değerlendirme ile Burkitt lenfoma tanısı konuldu. Hastaya kemoterapi öncesi bakılan Covid PCR pozitif olması üzerine önce Covid tedavisi yapıldı, bu süreçte bir komplikasyon izlenmedi sonrasında hematoloji servisine devir alındı. Servis kabülünde lökosit sayısı: 12600x10^6/L, hemoglobin 9,9 gr/dl, trombosit sayısı 80000x10^6/L, LDH: 1394 U/L, ürik asit:12 mg/dl, kreatinin: 0,7 mg/dl idi. Hastaya tümör lizis nedeniyle hidrasyon ve ürikoliz başlandı. Kemoterapisi önce sadece rituksimab olarak verildi. Rituksimab sonrası akut böbrek yetmezliği gelişen hastaya rasburikaz verildi, hemodiyalize alındı. Takipte akut böbrek yetmezliği ve tümör lizis bulguları gerilen hastaya HyperCVAD A kolu verildi. GCSF desteği yapıldı. Takibinde nötropenik ateşi olan hastanın kan kültüründe E.coli ve acinetobakter üremesi oldu, pnömonisi tespit edildi. Hastaya geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri uygulandı. Hipoksi, takipne nedeniyle yoğunbakımda yüksek akım oksijen, vazopresör ihtiyacı ile septik şok nedeniyle kaybedildi.

Sonuç-Tartışma: BL, hızlı seyirli ancak oldukça kemosensitif bir lenfoma olup yaygın kemik lezyonları literatürde bildirilmiştir. Hastalık tümör lizis sendromu sıklıkla görülebilmektedir. Hastamızda yaygın kemik lezyonları, tanıda tam kan sayımı normal olmasına rağmen kemik iliği tutulumu mevcut olup seyirde Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavisi PCR negatifliği görüldükten sonra başlanabildi. Tedavi öncesi spontan tümör lizis bulguları olan hastaya profilaktik tedaviye rağmen takipte hemodiyaliz ve rasburikaz ile tümör lizis tedavisi yapıldı tümör lizis tablosu düzeldi. Kemoterapi sonrası GCSF desteğine rağmen hastamız septik şok nedeniyle kaybedildi. Her ne kadar kemosensitif bir lenfoma olsa da Burkitt lenfomalı hastanın kemoterapi süreci sonunda enfeksiyon, tümör lizis açısından yakın takibi erken tedavisi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Burkitt, litik lezyon, tümör lizis

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-216 Referans Numarası: 291

APİKSABAN VE RİVAROKSABAN ARASINDAKİ FARKLAR BİR PAZARLAMA DEĞİŞİKLİĞİNİN POTANSİYEL SAĞLIK ETKİSİ –– BİLİMİN GÜCÜ VE HALKIN SESİ

Neha Koganti[1], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jeanine Walenga[2], Fakiha Siddiqui[2], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Hemostasis And Thrombosis Department, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

Giriş: 2021'de ABD'deki en büyük ilaç distribütörlerinden biri olan CVS (CVS Caremark, CVS), müşterilerin kullanımına yalnızca bir doğrudan etkili oral antikoagülan (DOAC) olan rivaroksabanın verilmesine karar verdi ve apiksaban dahil diğer tüm reçeteli DOAC'ları formüllerinden çıkardı. Bu karar, hastalar için potansiyel olarak ciddi sağlık sonuçları doğurabileceğinden, birçok doktorun üyesi olduğu bir kuruluş olan Amerikan Hematoloji Derneği (ASH) tarafından tepkiyle karşılandı ve ASH Başkanı tarafından bir mektup kaleme alındı. Biz bu çalışmada, apiksabandan rivaroksabana tıbbi temeli olamayan geçişin sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini ve 1 Temmuz 2022'de yürürlüğe giren CVS kararının tersine çevrilmesini incelemek için bir literatür taraması yaptık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmayı yürütmek için çeşitli makaleler ve literatür kullanıldı. Bu amaçla, antikoagülan ilaç olarak apiksaban ve rivaroksaban arasındaki benzerlik ve farklılıkları inceleyerek; apiksaban'ın rivaroksaban'a kıyasla neden belirli hasta popülasyonlarında daha optimal bir antikoagülan seçeneği olduğunu göstermek; ve CVS'nin orijinal pazarlama kararını ve bu kararı tersine çevirmesini degerlendirdik. Kararın tersine çevrilmesiyle ilgili anlatmak için CVS'nin kararını tersine çevirebilen sabırlı bir savunucu olan Beth Waldron ile görüştük.

Bulgular: Benzer etki mekanizmalarına, yarı ömürlerine ve metabolizmalarına rağmen, apiksaban ve rivaroksabanın farmakolojisi büyük farklılıklar göstermektedir. Aralarındaki en önemli fark atılım yöntemleridir: apiksaban'ın ana atılım yöntemi hepatik metabolizma iken, rivaroxabanın ana yöntemi böbrekler yoluyladır. Apiksabanın özellikleri, onu böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmak için güvenli bir aday haline getirmiştir. Ek olarak, her iki ilacın da tekrarlayan VTE'yi önlemede eşdeğer etkinliği vardır. Beth Waldron'a göre, doktorların, hasta savunucularının, eczacıların ve kar amacı gütmeyen kuruluşların güçlü sesleri, milyarlarca dolarlık bir şirket olan CVS Caremark'ın kararının geri alınmasıyla sonuçlanmıştır.

Sonuç: Apiksaban kronik böbrek hastalığı (KBH) veya son dönem böbrek hastalığı (SDBY) gibi kanama riski yüksek hastalarda rivaroksabandan daha iyi bir seçim gibi görünmektedir çünkü rivaroksaban, atılımın gerçekleşmesi için böbreklerin optimal durumda olmasını gerektirir. Rivaroksaban alan hastalarda majör iskemik veya hemorajik olay insidansının daha yüksek olması nedeniyle, atriyal fibrilasyonu olan 65 yaş ve üzeri hastalarda Apixaban daha iyi bir seçenek olabilir. CVS, hastaların, sosyal medya, kar amacı gütmeyen kuruluşlar gibi birçok farklı etmenlerin oluşturduğu güçlü kamuoyu nedeniyle kararını geri çevirmiştir. Bu bulgular, Beth Waldron'un açıkça örneklediği, tıbbi temeli olmayan geçişin tehlikelerini ve hasta savunuculuğunun önemini vurgulamaktadır.

Teşekkür: Araştırmamız boyunca yardımcı oldukları için Loyola ekibine ve Bayan Beth Waldron'a teşekkür ederiz.

Anahtar kelimeler: Apiksaban, Rivaroksaban, ASH, Hasta Hakları.

Kaynaklar

1- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. Clin Pharmacokinet. 2019;58(10):1265-1279.

2- Hurst KV, O'Callaghan JM, Handa A. Quick reference guide to apixaban. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:263-267.

3- Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. Thromb Res. 2020;196:276-282.

4- Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2012;52:79-99.

5- Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e017559.

6- Aryal MR, Gosain R, Donato A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. Blood Adv. 2019;3(15):2381-2387.

7- Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al. Association of Rivaroxaban vs Apixaban With Major Ischemic or Hemorrhagic Events in Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2021;326(23):2395-2404.

8- Wong, M. (2022, June 25). CVS Caremark Formulary exclusion of Eliquis is a patient safety risk. Physician-Patient Alliance for Health & Safety. Retrieved July 18, 2022, from https://ppahs.org/2021/12/cvs-caremark-formulary-exclusion/

Tablo 1. Benzerlikler.

Benzerlikler	
Etki Mekanizmasi	Oral, direkt etkili ve serbest ve pihti-bagli Factor X'a ve protrombinaz aktivitesinin selektif inhibitoru, pıhtı büyümesini inhibe eder ve trombin oluşumunun ve trombüs gelişiminin azalmasını başlatır, ayrıca trombosit agregasyonunu inhibe eder.
Yari Omur	Apiksaban: 8-11 saat Rivaroksaban: 5-9 saat
Metabolizma	Use CYP34A system (additionally, apixaban's other metabolic pathways are hydroxylation and sulfation of hydroxylated O-demethyl apixaban, and rivaroxaban also uses CYP2J2-, CYP- independent mechanisms)
Tersine Çevirme Ajanları	Andeksanet alfa (kandaki faktör Xa inhibitörlerine bağlanan ve onların FXa'yı engellemelerini önleyen bir faktör Xa tuzağı)

Tablo 2. Farklılıklar

Farklılıklar		
	Apixaban	**Rivaroxaban**
Etki Baslama Suresi	1-2 saat	2-4 saat
Kandaki Tepe Düzeyleri	16-108 ng/ml (2.5mg doz sonrası)	90-190 ng/ml (10mg doz sonrası)
Doz	Gunde iki defa	Gunde tek doz
Emilim	Öncelikle ince bağırsakta emilir ve gastrointestinal sistem boyunca giderek azalır	Öncelikle midede emilir
Dagilim	Sınırlı ekstravasküler doku dağılımı; öncelikle hücre dışı sıvıya dağılır; dağıtım hacmi yaklaşık 21 L	Periferik dokulara düşük-orta afinite; dağılım hacmi yaklaşık 50 L
Atilim	Böbrekler yoluyla idrar yoluyla (sınırlı), doğrudan bağırsaktan atılım, karaciğer yoluyla hepatik metabolizma (%75)	Böbrekler yoluyla idrar yoluyla (atılımın %66'sını oluşturur), bağırsak yoluyla dışkı maddesi, CYP34A izozimi yoluyla karaciğer tarafından hepatik metabolizma.
Yan Etkiler	Kanama	Kanama, anemi, mide bulantısı, gama-glutamil transferaz (GGT) artişi ve ayrıca diğer transferazlarda artış

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-217 Referans Numarası: 337

ÜRİNER SİSTEM LENFOMALARI

Selda Kahraman[1], Taha Çetin[2], İlhan Hekimsoy[3], Özgür Çakmak[4], Fatma Seher Pehlivan[5], Evren Özdemir[1]

[1]Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji
[2]Bozyaka Eah, Üroloji
[3]Medicana İzmir Hastanesi, Radyoloji
[4]Medicana İzmir Hastanesi, Üroloji
[5]Mikropatoloji Laboratuarı, İzmir

Non Hodgkin Lenfomaların (NHL) yaklaşık üçte biri ekstranodal alanlardan gelişmektedir. Primer ekstranodal NHL sıklıkla diffüz büyük B hücreli NHL (DLBCL) yada mukoza ilişkili lenfoid doku tipi (MALT) lenfoma olabilir. Deri, gonadlar, kemik, beyin, akciğer, tükürük bezleri, bademcik, prostat, rahim ve tiroid en çok etkilenen ekstra nodal alanlardır. Testis ve böbrek dışında üriner sistem nadiren etkilenmektedir.

Biz de burada sadece üriner sistem DLBCL tutulumunun olduğu 2 vaka sunacağız. İlk vakada üreter ve böbrek tutulumu saptanırken, ikinci vakada sadece spermatik kordon tutulumu saptanmıştır.

İlk vaka, 75 yaşında erkek hasta, sol yan ağrısı, idrar yaparken yanma yakınması olan hastanın yapılan batın ultrasonunda ve batın BT'sinde sol distal üreterde seminal vezikülü deplase eden ve ondan sınırları ayrılamayan üreteri genişleten (en geniş çap 2.5 cm) kitlesel lezyon izlendi. (Resim1-2) Üroloji tarafından değerlendirilen hastaya sol böbreğe double J stent takıldı ve sol üreteri de tutan kitle robotik cerrahi ile çıkarıldı. Hastanın operasyon materyali DLBCL ile uyumlu geldi. Tümör hücreleri CD20, CD79a pozitif, CD30, TDT negatif saptandı. (şekil 1) Hastanın yapılan tetkiklerinde, üre. 103.4 mg/dl, kreatinin 2.57 mg/dl, ALT. 21 U/L, AST.15 U/L, LDH.250 U/L, lökosit 5290/mm^3, hb 12.6 gr/dl, hct %36.6, plt 180000/mm^3 saptandı.

Operasyon sonrası çekilen PET CT'de sol böbrek alt polünde kalsifik taş, sol böbrek üst polde 27 mm çaplı suv değeri 8.2 olan kitlesel lezyon, sol eksternal iliak düzeyde suv değeri 6.5 olan 30x24 mm boyutlarında lenfadenopatiler izlendi.

Kemik iliği biyopsisi normosellüler kemik iliği, tutulum saptanmadı.

DLBCL- Evre 4A, ekstranodal böbrek ve üreter tutulumu var, B semptomları yok, IPI 3, R-IPI high intermediate, hastaya RCHOP(rituksimab 700 mg, siklofosfamid 1200 mg, doksorubisin 100 mg, vincristin 2 mg, metil prednizolon 80 mg) tedavisi başlandı. 6 kür RCHOP tedavisi verildi. 3. Kür ve 6. kür tedaviler sonrası çekilen PET –CT lerde tutulu alan izlenmedi. Hasta tedavi sonrası 6 aydır remisyonda olarak izlenmektedir.

İkinci vaka, 73 yaşında erkek hasta,

Sol testis üzerinde kitlesel lezyon farkeden hastanın yapılan skrotal ultrason ve MR'ında solda spermatik kord boyunca vasküler yapılar komşuluğunda en büyükleri proksimal kesimde 12.5x8.5mm ve distal kesimde 9x8mm boyutunda distal kesimde yer yer birleşme eğiliminde solid hipoekoik lezyonlar izlendi.(Resim3-4) Üroloji hekimi tarafından hastaya sol radikal orşektomi yapıldı. Patoloji sonucu paratestiküler yerleşimli testis ve epididimin salim olduğu spermatik kord içinde atipik lenfoid hücre artışı izlendi. CD20, CD79A pozitif, CD3, 30, siklin D1, pansitokeratin, CD5 negatif saptandı.(şekil 2-3) Hasta DLBCL olarak değerlendirildi. Hastanın yapılan tetkiklerinde, CRP: 0.75 mg/dl, LDH: 62, Sedimentasyon: 7mm/saat, üre: 30 mg/dl, kreatinin: 0.8 mg/dl, ALT: 25 U/L, AST: 35 U/L, LDH: 250 U/L, lökosit: 8690/mm^3, nötrofil: 5600/mm^3, hb: 15 gr/dl, hct: %45, plt: 228000/mm^3 saptandı

PET CT'de rektosigmoid alanda (SUV max:15.02) ve rektum sağ üst bölümde (SUV max:7.99) artmış FDG tutulumları izlenmiştir.Benzer şekilde anal kanalda da (SUV max:14.60) artmış FDG tutulumu saptanmıştır.Sol testis geçirilmiş operasyona sekonder izlenmedi.

Hastaya kolonoskobi yapıldı, transvers kolonda ve rektumda 2 adet milimetrik polip izlendi.

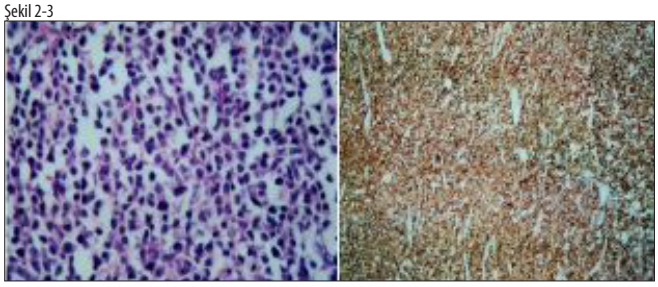
KI aspirasyon ve biyopsi normosellüler kemik iliği, kolon biyopside tubuler adenom, düşük dereceli displazi bulguları saptandı,

Hastaya 4. kür RCHOP (rituksimab 700 mg, siklofosfamide 1350 mg, adriamisin 90 mg, vincristine 2 mg, metil prednizolon 80 mg) tedavisi verildi. 4 kür sonrası yapılan PET CT de hasta tam yanıtlı olara değerlendirildi. 3 aydır tedavisiz izlemde remisyonda takibi devem etmektedir.

Sonuç olarak; primer üriner sistem NHL oldukça nadir gözlenmekte, üreter tutulumu daha sık izlenirken testisin korunarak sadece spermatik kordon tutulumu oldukça nadir olarak görülmektedir.

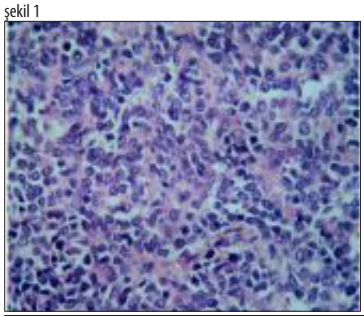
Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B hücreli NHL, spermatik kordon, üreter

Şekil 2-3



Şekil 2-3: Neoplastik hücreler; pleomorfik yapıda oval ila yuvarlak çekirdekli, ince kromatinli, orta ila büyük mononükleer hücrelerden oluşuyor , CD20 güçlü şekilde pozitiflik gösteriyor. x40 H&E

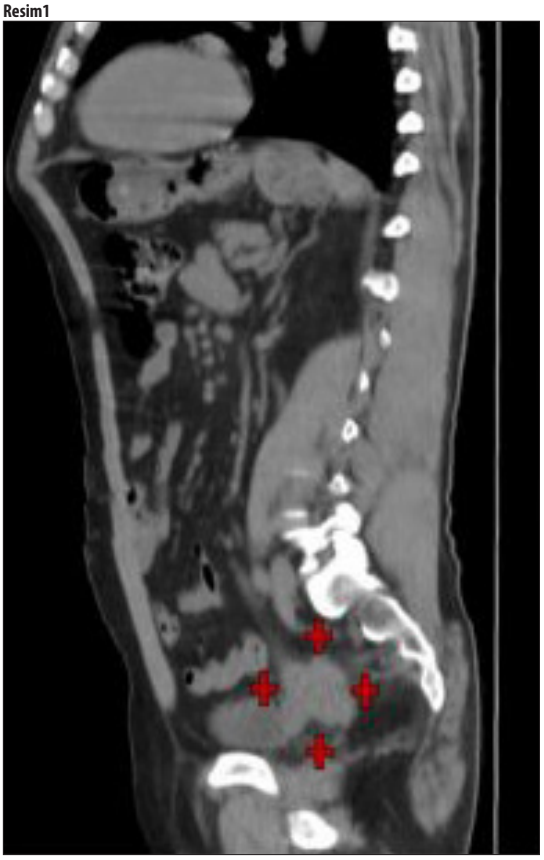
şekil 1



Şekil 1: pleomorfik oval ila yuvarlak çekirdekli, ince kromatinli, belirgin nükleoller içeren ağırlıklı olarak orta ila büyük boyutlu mononükleer hücre tabakaları

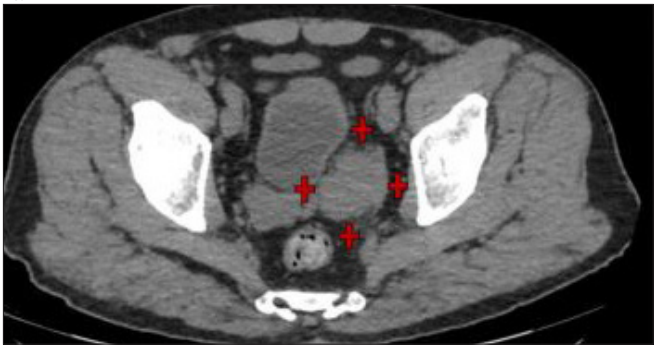
x40 H&E boyası

Resim1



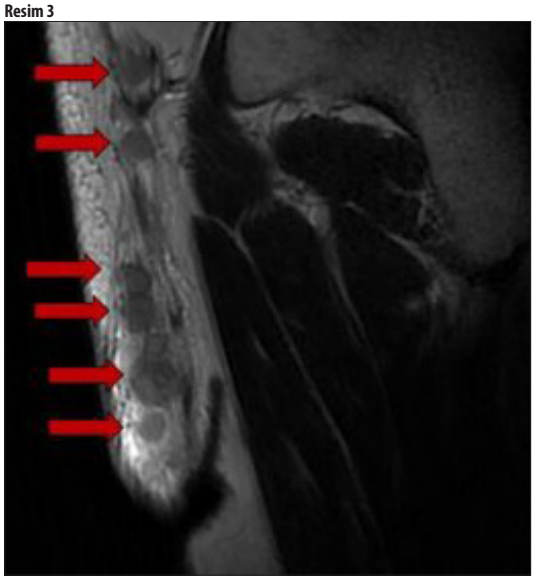
Resim 1: Kontrastsız sagital plan bilgisayarlı tomografi incelemesi. Sol üreter alt uçta lümeni doldurarak ekstralüminal uzanım da gösteren lobüle konturlu ılımlı hiperdens solid kitlesel lezyon görülmektedir (+ işaretleri arasında).

Resim 2



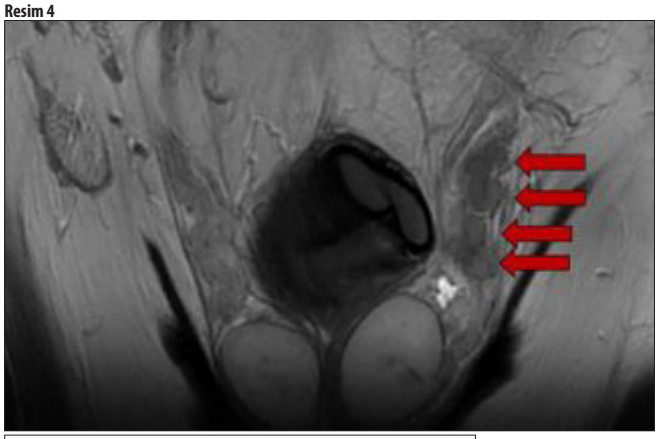
Resim 2: Kontrastsız aksiyal plan bilgisayarlı tomografi incelemesi. Sol üreter alt uçta lümeni doldurarak ekstralüminal uzanım da gösteren lobüle konturlu ılımlı hiperdens solid kitlesel lezyon görülmektedir (+ işaretleri arasında).

Resim 3



Resim3: Sagittal plan T2A manyetik rezonans incelemesi. Sol inguinal kanalda spermatik kord boyunca distal kesimde birleşme eğiliminde ara sinyal intesitesinde nodüler solid lezyonlar izlenmektedir (oklar).

Resim 4



Resim4 : Koronal plan T2A manyetik rezonans incelmesi. Sol inguinal kanalda spermatik kord boyunca distal kesimde birleşme eğiliminde ara sinyal intesitesinde nodüler solid lezyonlar izlenmektedir (oklar).

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-218 Referans Numarası: 225

YAŞLI HASTALARDA ANEMİ ETİYOLOJİSİNİN KESİTSEL BİR ANALİZİ

Büşra Tuğçe Akman[1], **Deniz Arıca**[1], **Şahika Zeynep Akı**[1], **Mesut Buğra Hatipoğlu**[2], **Enes Arslanoğlu**[2], **Ebru Koca**[1], **Sema Karakuş**[1]

[1]*Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi,hematoloji Anabilim Dalı*
[2]*Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi,iç Hastalıkları Anabilim Dalı*

Giriş: Anemi ileri yaş hastaların önemli bir sorunu olup, toplumda yaşayan yaşlıların yaklaşık %10'unda mevcuttur(1). Dünya Sağlık Örgütü yetişkin veya yaşlı popülasyonda anemiyi, hemoglobin (Hb) değerini kadınlar için <12 g/dL ve erkekler için <13 g/dL olarak tanımlamaktadır. İleri yaş hastalarda aneminin tedavisiz kalması geriatrik sendromlarla ilişkili olup, mortalite oranını arttırmaktadır (1).Hastalarda birden fazla altta yatan hastalık, çoklu ilaç kullanımı tanıyı güçleştirmektedir (2).İleri yaş hastalarda aneminin etyolojisinin gösterilmesi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada ileri yaş hasta grubunun ağırlıklı olarak tercih ettiği hastanemiz hematoloji polikliğinde anemi tanısı alan yaşlı hastaların özelliklerini ve aneminin altta yatan sebeplerini analiz etmeyi amaçladık.

Bulgular: Bu çalışmada Ocak 2015 ile Ocak 2020 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 65 ve yaş üstü 3330 hastanın tıbbi bilgileri geriye dönük analiz edildi. 968 hastada anemiden şüphelenilmiş olup, 600 hastaya anemi tanısı koyulmuştu. Anemi prevalansı %18 olarak bulundu. Bu oran kadınlarda %18.6, erkeklerde %17.2 idi. Anemi tanısı alan kadınların erkeklere oranı 1.5:1, yaş ortalaması 77.34±8.32 (65-97) idi. En sık normositer anemi (66.4 %) izlendi. Hastalar yaş dağılımına göre 3 gruba ayrıldı; 65-75 yaş, 76-85 yaş ve 85 yaş üstü. Ortalama Hb değerinin 9.79±1.75 g/dl (min:4.9, max:12,9) olduğu çalışma grubunda ilerleyen yaş ile birlikte Hb ortalamasının anlamlı derecede düştüğü izlendi (p<0.001). Hastaların en sık başvuru şikayeti; halsizlik (%48.6), nefes darlığı (14.8), kilo kaybıydı (%7.5) (Tablo 1).339 hastada nütrisyonel anemi tespit edildi. 127 hastada hematolojik malignite tespit edilirken,125 hastada kronik hastalık anemisi tespit edildi. 58 hastada açıklanamayan anemi mevcuttu, 2 hastada tüm tetkikler yapılmasına rağmen anemi sebebi gösterilememişti (Tablo 2).Gastrointestinal sistem taramasının yapıldığı 339 hastada; %49.3 üne üst endoskopi(ÜE), %44.8 ine kolonoskopi uygulandı. %34.6 ünde ÜE ve kolonoskopi birlikte uygulanmıştı. ÜE yapılan hastalarda en sık kronik nonatrofik gastrit (%23),kolonoskopi yapılan hastalarda ise en sık polip (%31) ve internal hemoroid (%31) tespit edildi. Kemik iliği aspirasyon ve/veya doku biyosisi yapılma endikasyonu olan 206 hastanın %71.8'i işlemi yaptırmayı kabul etti.

Sonuç: Bu çalışmada hematoloji polikliğine başvuran ileri yaş hastada anemi prevalansı %18 olarak bulunmuş olup, sonuç diğer yapılmış çalışmalar ile uyumluydu (3,4). Halsizlik,nefes darlığı,kilo kaybı en sık bulgular olsa da; aktif şikayeti olmayan hastalarda da anemi tespit edilmesi, yaşlılarda aneminin sinsi olabileceği yönüne dikkat çekmektedir. Hastalarda Hb düzeyi yaş ilerledikçe anlamlı derecede azaldı ve nütrisyonel eksiklik literatürde olduğu gibi en sık tespit edilen anemi sebebiydi (6). Literatürde açıklanamayan anemi oranı ortalama %30 olarak tarif edilse de,bizim çalışmamızda daha düşük olması ve beraberinde diğer çalışmalara göre malignite oranlarının da daha yüksek bulunmasının nedeni (7,8), araştırmanın hematoloji polkliniğinde yapılması ve invaziv işlem oranlarının yüksek olması olduğu düşünülmektedir. Hastalarımızda çoklu ilaç kullanımı ve polifarmasi oranı çok yüksektir. Polifarmasi Hb yapısal elementlerinin emilimini bozarak anemiye neden olabilmektedir. Aneminin araştırılmasında laboratuar teknikleri ön planda olsa da klinik sorgulamada polifarmasi göz ardı edilmemelidir. Sonuç olarak ; artmış mortalite ve geriatrik sendromlarla doğrudan ilişkili olması, yaşlılarda etyolojisinin aydınlatılmasını zorunlu kılmaktadır. Açıklanamayan anemi oranları; hastaların hematoloji polikliniği tarafında araştırılması ve endikasyonu olan hastalarda kar zarar oranı yapılarak invaziv işlemlerin gerçekleştirilmesi ile azalacaktır.

Anahtar kelimeler: yaşlı,anemi,polifarmasi,nedeni bilinmeyen anemi,malignite

Kaynaklar

1. Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. Geriatr Gerontol Int. 2021 Jul;21(7):549-554.
2. Shander A, Javidroozi M, Ashton ME. Drug-induced anemia and other red cell disorders: a guide in the age of polypharmacy. Curr Clin Pharmacol. 2011 Nov;6(4):295-303.
3. Petrosyan I, Blaison G, Andrès E, Federici L. Anaemia in the elderly: an aetiologic profile of a prospective cohort of 95 hospitalised patients. Eur J Intern Med. 2012 Sep;23(6):524-8.
4. Coban E, Timuragaoglu A, Meriç M. Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. Acta Haematol. 2003;110(1):25-8.

5. Michalak SS, Rupa-Matysek J, Hus I, Gil L. Unexplained anemia in the elderly - a real life analysis of 981 patients. Arch Med Sci. 2019 Feb 5;16(4):834-841.
6. Andrès E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder. Geriatr Gerontol Int. 2013 Jul;13(3):519-27.
7. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. Am J Hematol. 2014;89(1):88-96.
8. Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011 Aug;66(8):925-32.

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Özellikler	
Yaş mean±SD (min, max)	77.34±8.32 (65, 97)
Erkek	76.78±8 (65, 92)
Kadın	77.71±8.51(65, 97)
Kadın:erkek	1.5:1
Hastaların Şikayetleri % n:600	
Halsizlik	%48.6
Nefes darlığı	%14.8
Asemptomatik	%12.3
Kilo kaybı	%7.5
Eklem ağrısı	%7
İştahsızlık	%4.8
Yorgunluk	%3.9
Aktif kanama	%2.8
Baş dönmesi	%2.8
Çarpıntı	%2.5
Diğerleri	%7.1
Birden çok şikayetler	%14.5
Eşlik Eden Hastalıklar % n:600	
Kardiyovasküler bozukluk	%81.2
Diyabet	%34.7
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	%15.3
Böbrek yetmezliği	%13.3
Gastrointestinal bozukluk	%12.2
Nörolojik bozukluk	%12.5
Kanser	%10.2
Romatizmal hastalıkları	%7.2
İlaçlar % n:600	
Antikoagülanlar	%24.2
Antiagreganlar	%38.3
Proton pompa inhibitörü	%36
Steroid olmayan anti-inflamatuar/steroid	%11
Metformin	%19.2
Çoklu ilaç kullanımı (1'den fazla ilaç)	%93.8
Polifarmasi (5 ve üzeri ilaç kullanımı)	%68.3

Tablo 2. Aneminin Nedenleri

	Hasta Sayısı(n:600) Oran (%100)
Nutrisyonel eksiklikler	339 (%56.5)
Demir eksikliği	284
Folat Eksikliği	57
B12 Vitamini Eksikliği	31
Birden çok Eksiklik	33
Hematolojik Maligniteler	127 (%21.1)
Myelodisplastik Sendromlar	40
Multipl Miyelom	28
Nonhodgkin Lenfoma	26
Akut Lösemi	10
Kronik Lenfoblastik Lösemi	9
Önemi Belirsiz Monoklonal Gamopati	9
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	5
Kronik Hastalık Anemisi	125 (%20.8)
Kronik böbrek hastalığı	28
Solid organ malignitesi	21
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	19
Konjestif Kalp Yetmezliği	17
Kronik karaciğer hastalığı	10
Romatolojik hastalık	10
Diğerleri *	20
Kemik iliği Yetmezliği	21 (%3.5)
Hemolitik anemi	17 (%2.9)
Açıklanamayan Anemi	58 (%9.7)
Araştırılmamış,	56
Araştırılmış	2
Birden fazla sebep	87(%14.5)

*Diğerleri: komplike diabetes mellitus, inflamatuar barsak hastalıkları, kronik enfeksiyonlar

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-219 Referans Numarası: 569

LÖSEMİ KUTİS İLE BAŞVURAN AML OLGUSU; GENETİK İYİ RİSKLİ HASTA !

Ferda Can[1], Tekin Güney[1], Sema Akıncı[1], İmdat Dilek[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Akut lösemide myeloid sarkom ve lösemi kutis iyi bilinen iki ekstramedüller tutulum şeklidir. Deri ve deri altının lösemik hücrelerle infiltrasyonu sonucu olan lösemi kutis akut myeloid lösemili (AML) hastaların %3 kadarında görülür. M4-M5 alt tipinde daha sık rastlanır. Vakamızda tanı anında lösemi kutisi olan bir hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 42 yaşında kadın hasta halsizlik, yorgunluk ve döküntü nedeniyle başvurdu. Bilinen hastalığı olmayan hastanın fizik incelemesinde gövde ve ekstremitede yaklaşık 10 adet mor-kahverengi makulopapüler döküntüleri mevcuttu (Resim 1-2). Dalak 2 cm, karaciğer 2 cm ele geliyordu. Tam kan sayımında lökosit sayısı 83960x10^6/L, hemoglobin düzeyi 10.9 gr/dl, trombosit sayısı 173000x10^6/L, LDH 501 U/L idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal olan hastanın periferik yaymasında blastlar izlendi. Kemik iliği aspirasynounda blastik hücre infiltrasyonu izlenen hastanın akım sitometri sonucu AML M4-M5 ile uyumlu geldi. Cilt biyopsisinde atipik lösemik hücre infiltrasyonu tespit edildi. Hastaya 3+7 remisyon indüksiyon tedavisi başlandı. İndüksiyon sonrası yapılan kemik iliği aspirasyon sonucu tam remisyon ile uyumlu olan hastanın takipte cilt lezyonları kayboldu. Konsolidasyon tedavisine devam etmekle birlikte her ne kadar genetik açıdan NPM pozitif FLT3 negatif tespit edilerek iyi prognostik genetiğe sahip olsa da klinik olarak ekstramedüller tutulumu olması nedeniyle ve tam uyumlu kardeş vericisi olmadığından allojeneik kök hücre nakli için akraba dışı tam uyumlu donörden kök hücre temin süreci devam etmektedir.

Sonuç-Tartışma: AML risk sınıflaması genetik risk faktörleri üzerine yapılır hale gelmiş olsa da nadir ama bulununca klinik anlamda hastalığın prognozu değiştirebilecek olan ekstramedüller tutulumlar tedavi seyri için önem taşımaktadır. Bu nedenle AML hastalarının fizik incelemesinde ve sistem sorgulamasında,özellikle M4-M5 gibi ekstramedüller tutulumun diğer tiplere göre fazla görüldüğü bilinmesi nedeniyle, hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir. Tutulum şüphesi durumunda hastanın tedavi planı değişeceğinden bu lezyonların patolojik değerlendirmesi yapılmalıdır. Vakamızda her ne kadar iyi sitogenetik risk faktörlerine sahip bir AML olgusu olsa da ekstramedüller tutulum nedeniyle hastaya allojeneik kök hücre nakil tedavisi planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Lösemi kutis, akut lösemi, ektramedüller tutulum

Hastanın gövde ve ekstremiteki döküntülerinin görüntüleri



Hastanın gövde ve ekstremiteki döküntülerinin görüntüleri



■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-221 Referans Numarası: 158

GELİŞMİŞ OTOMATİK KAN SAYIM CİHAZININ KEMİK İLİĞİ HÜCRELERİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ROLÜ

Zühre Kaya[1], Serap Kirkiz[1], Zübeyde Nur Özkurt[2], Münci Yağcı[2], Ülker Koçak[1]

[1]Çocuk Hematoloji Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Erişkin Hematoloji Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Otomatik kan sayım cihazı kullanılarak kemik iliği örneklerinin değerlendirilmesi zordur ve standart değildir. Son yıllarda teknolojik gelişmelere paralel olarak otomatik kan sayım cihazlarının yapısında da önemli gelişmeler olmuştur (1-7). Bu cihazlardan Sysmex XN20® modülündeki gelişmiş kanallar sistemi ve solüsyonlar aracılığı ile daha kompleks yapıdaki hücrelerin tanınması mümkün hale gelmiştir (6,7). Biz de onkolojik ve hematolojik tanılarla izlenen hastaların kemik iliği örneklerindeki hücresel yoğunluğu, Miyeloid/Eritrosit (M/E) ve Granülosit/Eritrosit (G/E) oranlarını Sysmex XN20® cihazında değerlendirdik.

Yöntem: Çalışmaya toplam 195 katılımcı alındı. Bu katılımcılardan 149 tanesi onkolojik ve hematolojik tanılarla izlenen hastalar [Hasta grubu] (Akut lenfoblastik lösemi (*n*=42), akut myeloid lösemi (*n*=20), multipl myelom (*n*=45), lenfoma (*n*=22), aplastik anemi (*n*=20)) olup 46 tanesi allojenik kök hücre nakil sağlıklı [Kontrol grubu] vericisiydi. Kemik iliği örnekleri Sysmex XN20® cihazında WNR, WPC ve WDF kanallarında çalışıldı. Her bir örnekte kemik iliği hücresel yoğunluğu, M/E ve G/E oranları hesaplandı (Resim). Cihazdan elde edilen sonuçlar eş zamanlı mikroskoptan ve sağlıklı vericilerden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Veriler logaritmik dönüşüm olarak SPSS 15.0 programında analiz edildi.

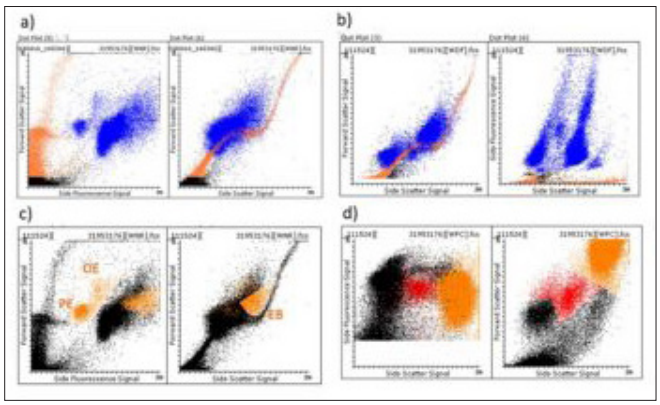
Bulgular: Kemik iliği log-hücresel yoğunluk, log- M/E ve log-G/E oranları eş zamanlı bakılan mikroskobik değerlendirmelerle yüksek oranda korele bulundu ($p<0.05$). Akut myeloid lösemi ve lenfoma tanılı hastaların kemik iliği log-hücresel yoğunluk, log- M/E ve log-G/E oranları kontrol grubu verilerine göre anlamlı yüksek bulunurken, aplastik anemili hastalarda anlamlı düşüklük saptandı ($p<0.05$). Mikroskobik değerlendirme sonucu elde edilen kemik iliği hücresel yoğunluk ile Sysmex XN20® cihazındaki değerlendirmeler arasında ise yüksek oranda güvenirlik tespit edildi (Kw=0.75)

Sonuçlar: Onkolojik ve hematolojik hastalardan elde edilen kemik iliği örneklerinin gelişmiş otomatik kan sayım cihazına ait bu öncül verileri hekimlerin mikroskobik değerlendirmelerine tamamlayıcı olarak büyük katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği örnekleri, otomatik kan sayım cihazı, onkolojik-hematolojik hastalık

Kaynaklar

1. Criswell KA, Bock JH, Johnson K, et al. Validation of Sysmex XT-2000Iv analyzer-generated quantitative bone marrow differential counts in cynomolgus monkeys, beagle dogs, and CD-1 mice. Vet Clin Pathol. 2018;47:539-55.
2. Johannessen B, Roemer B, Flatmoen L, et al. Implementation of monoclonal antibody fluorescence on the Abbott CELL-DYN Sapphire hematology analyzer: evaluation of lymphoid, myeloid and platelet markers. Clin Lab Haematol. 2006;28:84-96.
3. Yamamura R, Yamane T, Hino M, et al. Possible automatic cell classification of bone marrow aspirate using the CELL-DYN 4000® automatic blood cell analyzer. J Clin Lab Anal 2002; 16:86-90.
4. Shibata H, Yamane T, Yamamura R, et al. Automatic analysis of normal bone marrow blood cells using the XE-2100 automated hematology analyzer. J Clin Lab Anal 2003;17:12-7.
5. Mori Y, Mizukami T, Hamaguchi Y, et al. Automation of bone marrow aspirate examination using the XE-2100 automated hematology analyzer. Cytometry B Clin Cytom 2004;58:25-31.
6. Kim H, Hur M, Choi SG, et al. Comparison of white blood cell counts by WNR, WDF, and WPC channels in Sysmex XN hematology analyzer. Int J Lab Hematol. 2015;37:869-75.
7. Furundarena JR, Sainz M, Uranga A, et al. Comparison of abnormal cell flagging of the hematology analyzers Sysmex XN and Sysmex XE-5100 in oncohematologic patients. Int J Lab Hematol 2017;39:58-67



Kemik iliği hücrelerinin kapılanması (a, b) turuncu renkler yağ partikülü, mavi renkler hücreler, (c,d) turuncu renkler öncül eritroid hücreler, kırmızı renkler myeloid öncül hücreler

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-222 Referans Numarası: 292

COVID-19 VE AKUT ISKEMİK INME.

Isha Patkar[1], Rahdika Kulkarni[1], Sagar Garud[1], Bulent Kantarcioglu[2], Atul R Laddu[1], Jawed Fareed[2]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa

Giriş: Pandemi olarak ilan edildiğinden beri, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) başta solunum sistemi olmak üzere vücut üzerindeki değişik etkileri kapsamlı bir bilimsel araştırma alanı olmuştur. Çin'in Wuhan kentinde COVID-19'un başlangıcından bu yana, COVID-19'un akciğerler, kalp ve beyin dahil olmak üzere vücuttaki birçok organı etkilediği bilinmektedir [1]. COVID-19, öksürük, ateş ve titreme, göğüste ağrı veya baskıdan, felce kadar pek çok semptom ve bulguya neden olabilir. Hastane içi mortalite, inme geçiren COVID-19 hastalarında geçmişteki COVID-19 olmayan hastalara göre daha yüksektir [2]. Biz bu çalışmada, COVID-19 ve akut iskemik inme ilişkisini incelemek icin literatür taraması yaptık.

COVID-19 Kaynaklı İnme'nin Mekanizması: COVID-19 sırasında virüse karşı gelişen immün yanıt inflamasyona neden olur. Bu bağışıklık yanıtı, interlökin (IL)-2, 4, 6, 8, 10, 17, tümör nekroz faktörü (TNF)-α, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj inflamatuar protein (MIP)-1α'yı içeren bir sitokin fırtınasına yol açar. Sonuc olarak hiperinflamatuar bir duruma neden olur [3-4]. Bu sitokinler salındıkça, prokoagülan faktörler ve fibrinojen gibi pıhtılaşma faktörlerinin salınımı artar. Böylece pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu devam eder. Sonuç olarak dolaşımda damar içi pıhtı oluşumu meydana gelir. Oluşan pıhtı merkezi sinir sistemine ulaşırsa kan akımı bozulur, beyine giden kan akımı bozulduğunda akut iskemik inme meydana gelir [5].

Risk Faktörleri: COVID-19 hastalarinda akut iskemik inmeye sebep olan çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri COVID-19 hastalarında akut iskemik inme riskini en az iki kat arttırdığı bilinmektedir. Bu risk faktörleri stress ve depresyon, alkol ve illegal lilac kullanımı, hiperkolesterolemi, sağlıksız beslenme, NSAII kullanımı, orak hücre hastalığı, vaskulitler ve bazı kanama bozuklukları gibi hastalıklar olarak sıralanabilir [6].

Bu risk faktörleri aşağıdaki durumlara göre değişebilir:

1- COVID-19 infeksiyonunun ağırlığı: Akut iskemik inme yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının 6%kadarında görülürken bu oran hafif COVID-19'da %1'in altındadır.

2- 65 yaş ve üstü hastalarda akut iskemik inme riski yüksektir. Bu risk özellikle 85 yaş ve üstü hastalarda ve COVID-19 tanısının ilk 3 günü içerisinde daha da artar.

Tedavi: COVID-19'da akut iskemik inmenin yönetiminin temel prensipleri COVID-19 dışı inmeler ile aynıdır. Semptom baslangıcından ilk 4.5 saat içerisindeki vakalarda 1. Basamak tedavi intravenöz trombolitik tedavidir. Mekanik trombektomi anterior sirkulasyon oklüzyonlarında ilk 24 saat içerisinde uygulanabilir. Şekil 2 de bu tedavilerin sonuçları açıklanmıştır.

Korunma: COVID-19 enfeksiyonunun kendisinden korunma en efektif yöntemdir. Bu uygun hatırlatma dozlarıyla uygulanan aşılama ve izolasyon önlemlerini içerir.

Sonuç: Akut iskemik inme, COVID-19 enfeksiyonlarında görülen en sık serebrovasküler komplikasyondur. Patogenez vasküler risk faktörleri ve virüse karşı gelişen immün yanıtın bileşimi ile ilgili gibi görünmektedir. Her ne kadar yaşlı hastalarda görülse de genç hastaları da etkileyebilir. Temel tedavi intravenöz trombolitik ve mekanik trombektomiden oluşsa da aşılarla korunma en etkili korunma yöntemidir.

Teşekkür: Bu projede yardımcı oldukları için Loyola Üniversitesi personeline teşekkür ederiz

Anahtar kelimeler: COVID-19, Akut iskemik inme, Hemorajik inme, Trombolizis.

Kaynaklar

1- Keni R, Alexander A, Nayak PG, Mudgal J, Nandakumar K. COVID-19: Emergence, Spread, Possible Treatments, and Global Burden. Front Public Health. 2020 May 28;8:216.

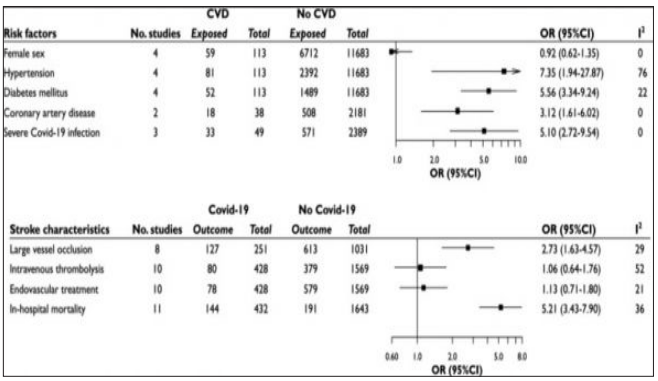
2- Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. J Prev Med Hyg. 2020 Oct 6;61(3):E304-E312.

3- Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, Chiva-Blanch G. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Apr;35(2):215-229.

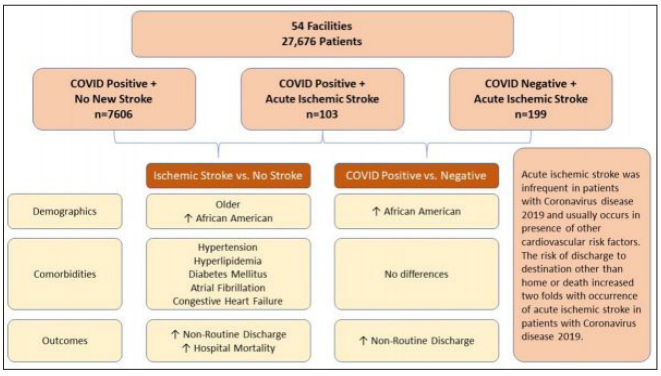
4- Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Nov;19(11):1397-1413.

5- Lau K, White-Gittens I, Schor J, Guerges M. COVID-19-associated ischaemic stroke due to underlying carotid artery thrombosis in a healthy young woman. BMJ Case Rep. 2021 Aug 3;14(8):e244396.

6- Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke. 2021;16(2):137-149.



Şekil 1. COVID-19'da Akut İskemik İnme Risk Faktörleri.



Şekil 2

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-223 Referans Numarası: 573

AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ İLE GELEN KARACİĞER TUTULUMLU T-ALL OLGUSU

Ferda Can[1], Sema Akıncı[1], Tekin Güney[1], İmdat Dilek[1]

[1]Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL); organomegali, lenfadenopati ve kemik iliği infiltrasyon bulgularıyla klinik gösteren bir hastalıktır. Oldukça agresif seyirli olan bu ALL altipinde organ tutulumları tedavi sırasında zorlayıcı olabilmektedir. Olguda tanıda karaciğerde T-ALL tutulumu patolojik olan gösterilmiş akut karaciğer yetmezliği olan bir hasta sunulmuştur.

Olgu: 21 Yaşında erkek hasta, iş başvurusu sırasında bakılan kan testlerinde bozukluk saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın bilinen bir hastalığı, kullandığı bir ilacı yoktu. Fizik incelemede skleralar ikterik, karaciğer 2 cm, dalak 3 cm ele geliyordu. Hastanın kan sayımında lökosit sayısı 129x109/l, trombosit sayısı 144x109/l, hb 14 gr/dl idi. Biyokimyasal testlerinde ise total bilirubin 4,7 mg/dl, direk bilirubin 3,5 mg/dl, ldh 1874 u/l, ast 1516 u/l, alt 1735 u/l, kreatinin 0,7 mg/dl tespit edildi. Hastanın hepatit testleri negatif idi. Periferik yaymada blastik hücreleri olan hastanın kemik iliği aspirasyon, akım sitometri değerlendirme sonucu t-all ile uyumlu geldi. Karın ultrasonografisinde karaciğer boyutu artmış ve parankimde grade 2 steatoz mevcut ike yer kaplayan lezyon idi. Karaciğerden yapılan trucut biyopsi sonucu t-all tutulumuyla uyumlu geldi. Hastaya siklofosfamid ve steroid prefaz tedavisi ardından linker ıa kemoterapisi başlandı. Tedavi sırasında bilirubin değerleri 23 mg/dl'ye kadar yükselen hastaya aralıklı bilirubinlerini düşürmek amacıyla plazmaferez desteği ile kemoterapisi verildi. Kemoterapi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonunu remisyon ile uyumlu, mrd %0,14 olarak tespit edildi. Kontrol karaciğer biyopsisinde hastalık tutulumu yoktu. Tam uyumlu akraba vericisi olmayan hasta için yüksek riskli olması nedeniyle akraba dışı tarama başlatıldı ve 10/10 hla tam uyumlu akraba dışı dönorden nakil planlanan hastanın kemoterapisi linker ile devam edildi. Nakil öncesi değerlendirme sırasında tekrar görüşülen hasta nakil olmaktan vazgeçtiği için konsolidasyon tedavilerine devam edildi. Remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma-Sonuç: All, erişkin hastalarda tedavi açısından zorluk yaratabilen bir lösemi olmakta birlikte genç erişkin hastalarda kullanılan çocuk protokolu uyarlı kemoterapilerle karaciğer toksisitesi de görülebilmektedir. T-all özellikle karaciğer tutulumuyla birlikte kemoterapide kullanılan karaciğerde metabolize edilen ilaçların kullanımı için zorlayıcı olabilmektedir. Olguda tanıda ciddi karaciğer yetmezliği olup karaciğer tutulumu patolojik doğrulama ile teyit edildikten sonra bilirubin yüksek dönemlerde plazmaferez ile kemoterapisi verilen hastamızı sunduk. Her ne kadar organ tutulumları ilaçlar açısından sıkıntı yaratsa da hastalık ilişkili olduğu bilinen tutulumlarda tedavinin yakın takiple ve diğer destek tedavilerle birlikte gecikmeden verilmesinin gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: ALL, KARACİĞER TUTULUMU, KARACİĞER YETMEZLİĞİ

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-224 Referans Numarası: 293

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSUNDA GELİŞEN RİCHTER SENDROMUNA BAĞLI MALİGN HİPERKALSEMİ

Deniz Kayış[1], Gökhan Pektaş[2]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik Lenfositer Lösemi (KLL) erişkinlerde en sık görülen lösemidir ve kliniği değişkendir. Malign hiperkalsemi (MH), çeşitli malignitelerin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Malignitelerde genellikle bir hümoral aracı nedeniyle (en iyi PTHPr tanımlanmıştır) iskeletten kalsiyum salınımının meydana geldiği hiperkalsemi görülür. MH, erişkin T hücreli lösemi/lenfoma dışında hematolojik malignitelerde nadirdir (1). Şimdiye kadar, kronik lenfositik lösemi (KLL)/küçük lenfositik lösemi (SLL) ve Richter sendromunda meydana gelen MH'ye ilişkin çok az rapor mevcuttur. Burada, KLL tanısı ile ibrutinib kullanım esnasında gelişen Richter Sendromu (RS) ve RS'ye bağlı geliştiği düşünülen MH vakasını sunuyoruz.

Olgu: Altmış dokuz yaşında kadın hasta, halsizlik, güçsüzlük, konuşmada zorluk yakınmalarıyla acil servise başvurdu. 3 yıl önce KLL tanısı almış, 5 ay önce dirençli OİHA ve yaygın lenfadenomegali görülmesi üzerine tekrar değerlendirilmiş, 17p delesyonu saptanmış, Rituksimab-Bendamustin rejimi başlanmış ancak yanıt alınamaması nedeniyle 3 aydır İbrutinib 420 mg/gün tedavisine geçilmiş. Fizik muayenede; kostofrenik sinüsler kapalı, hepatosplenomegali, supraklaviküler, aksiller ve inguinal yaygın lenfadenomegaliler mevcut idi. Nörolojik defisit saptanmadı. Lökosit: 90410/mm^3, Hb:7,3 mg/dL, PLT:158.000/mm^3, Üre:134 mg/dL, Kreatinin:1,56 mg/dL, Na:132 mmol/L, K:6,17 mmol/L, Düzeltilmiş Ca:13,33 mg/dL, PTH: 6,78 pg/mL (15-65), 25-OH D:33,4 ng/mL olarak saptandı. Hidrasyon, diürez ve destek tedavi ile böbrek fonksiyon testleri normal sınırlara geriledi. Dirençli hiperkalsemisi olması üzerine zoledronik asit verildi. İzlemde 48 saatte kalsiyum değeri düzeldi. Yaygın lenfadenopatiler, artmış lenfositoz, yüksek LDH, MH varlığı ön planda KLL-Richter transformasyonu düşünüldü. Bu nedenle yapılan lenf nodu patolojisi yüksek grade Diffüz büyük B-hücreli Non-Hodgkin lenfoma olarak raporlandı. Yaş ve komorbid hastalıkları sebebi ile hastaya Rituksimab-Siklofosfamid-Vincristin-Prednizolon (R-CVP) kemoterapisi başlandı ve tedavi ile lenfositoz miktarında düşüş gözlendi. Ancak hasta yatışından bir ay sonra pnömoni sebebi ile exitus oldu.

Tartışma: MH evre 4 kanserde 4 kat daha sık görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir (2). MH, agresif kanserin bir belirteci sayılabilir. 1200 KLL hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada, sadece 7 hastada (%0,6) hiperkalsemi bulunmuştur (3). MH mekanizmaları arasında; eş zamanlı primer hiperparatiroidizm, D vitamini (1,25-dihidroksikolekalsiferol) aşırı üretimine yol açan 1-alfa-hidroksilazın ektopik aktivitesi, tümör hücresinin PTHrP üretimi veya TNF-alfa gibi bir osteoklast aktive edici faktör tarafından sekonder osteoliz, osteolitik metastatik hastalık, ekstra paratiroid malignileri ve paraprotein bağlanmasına bağlı gelişen hiperkalsemi olarak sıralanabilir (4-5). MH'nin yaklaşık %80'ine PTHrP üretimi aracılık eder. Bizim olgumuzda da hipoparatiroidi ve normal D vitamin düzeyi saptanması olası PTHrP üretimine bağlı hiperkalsemi olabileceğini düşündürmüştür. Ancak sosyal nedenlerle PTHrP düzeyi bakılamamıştır. KLL'de MH görece sıklıkla prolenfositik lösemi veya büyük hücreli (immünoblastik) lenfomaya dönüşümü olan hastalarda gözlenmiştir (6). Olgumuzda, MH İbrutinib tedavisi altında olmasına rağmen RS gelişmesine bağlandı. RS gelişen hastalar, ortalama 5 aydan daha kısa bir sağkalım süresi ile kötü prognoza sahip olma eğilimindedir (7). Olgumuzda enfeksiyon kaynaklı bir ay gibi kısa süreli sağkalım gözlendi. Bifosfonat tedavisi sonrası sıklıkla hipokalsemi sık beklenen bir bulgu olmasına rağmen olgumuzda muhtemelen hastalığın tam remisyona girmemesine bağlı hipokalsemi görülmemiştir.

KLL'de semptomatik MH son derece nadirdir ve olgumuzda olduğu gibi, MH gelişen KLL hastalarında mutlaka RS akılda tutulmalı ve genetik mutasyonlarla beraber hastalığın tekrar değerlendirilmesi gerekliliği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Malign Hiperkalsemi, İbrutinib

Kaynaklar

1. Yoshikane Kikushige Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies Review. J Clin Exp Hematop. 2020 Dec 15;60(4):146-58.
2. Jick S, Li L, Gastanaga VM, Liede A. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: analysis of the Clinical Practice Research Datalink database. Cancer Epidemiol. 2015;39(6):901-7.
3. Fain O, el M'Selmi A, Dosquet C, et al. Hypercalcemia in B cell chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 1994;87(4):856-8.
4. Seymour JF, Gagel RF: Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. Blood 1993; 82:1383-94.
5. Salahudeen AA, Gupta A, Jones JC, Cowan RW, Vusirikala M, Kwong C, Naina HV. PTHrP-induced refractory malignant hypercalcemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia responding to denosumab. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(9): e137-e140. doi:10.1016/j.clml.2015.06.007.
6. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management. N Am J Med Sci. 2015;7(11):483-93.
7. Beaudreuil J, Lortholary O, Martin A, et al. Hypercalcemia may indicate Richter's syndrome: report of four cases and review. Cancer. 1997;79(6):1211-15.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-225 Referans Numarası: 423

YAŞLI KML HASTALARINDA KOMORBİD HASTALIKLAR VE SAĞ KALIMA ETKİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Turan Erkek[1], Yıldız İpek [1], Ayşe Nilgün Kul [1], Güven Yılmaz[1]

[1]Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği,hematoloji Bölümü

Giriş: Kronik Myeloid Lösemi (KML) median tanı yaşı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 'de 67 iken (1), Avrupa ülkelerinde değişkenlik göstermekle birlikte 50-60 yaş aralığındadır (2).Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanımı, KML hastalarının yaşam süresinde dramatik bir artış yaratarak KML'li geriatrik yetişkinlerin dahi yaşam beklentisini aynı yaştaki kontrollerinkine yaklaştırdı. Türkiye'de yaşlı KML hastalarının değerlendirildiği 2 çalışmada TKI 'lerinin etkinliği ve toleransı değerlendirilse de(3,4) komorbid hastalıkların ayrıntılı değerlendirildiği çalışma olmadığından serimizi sunuma değer bulduk.

Gereç – Yöntemler: Hastanemizde 2012-2022 yılları arasında takip edilen ve >65 yaşta tanı alan 16 KML tanılı hastanın verisi retrospektif olarak verileri değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım ile uyumu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin ex ve canlı gruplarında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, genel sağ kalım medyan tahminleri Kaplan-Meier eğrisi ile kullanıldı.

Bulgular: Olguların takip süresi ortalama 71.5 ±39.95 ay, median 75 (7-137) aydı. %43.8'inin erkek, %56.2'si kadın olan hasta grubunun tanı yaşı ortalama değeri 73,13±6,97 yıl, median 71 (66-87)olduğu gözlenmiştir.Hastaların EUTOS risk skorlaması %87.5 düşük, %12.5'i yüksek risk grubundaydı.%18,8 olgunun ex olduğu,%6,3 olguda sekonder malignite ilişkili ölüm saptandı.Hastaların tümü ilk basamakta imatinib aldı. 2. Basamak tedavi alan %12.5 hasta, 3. Basamak tedavi alan %12.5 hasta bulunmaktadır (tablo-2). Hastaların klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma –Sonuç: Olgularda, Kadın ve erkeklerin ölüm gözlenme oranlarının benzer olduğu (p=0,296) gözlendi. Ayrıca Eutos skoru ve Komorbid hastalık gözlenme durumu ile ölüm arasında istatistikel anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p>0,05). Ek malignite gözlenme durumu ile sağkalım arasında anlamlı düzeyde ilişki gözlendi (p=0,032).Sekonder malignite gözlenen olguda 1 (%33,3) ölüm gerçekleştiği gözlendi. Olguların Genel sağkalım süresinin medyanı Kaplan Meier analizi ile 112.28 ay (95% Güven aralığının; 88.26 ay – 136.31 ay) olarak tahmin edildi. Hastaların %62.5'inde en az 1 komorbid hastalık bulunmaktaydı. Komorbid hastalık dağılımı Tablo-1 'de incelenmiştir.Ölüm oranı %18.8 olan geriatrik KML grubunda,hastalık progresyonu nedeniyle ölüm gözlenmemesi dikkat çekiciydi.Sonuç olarak yaşlılıkta tanı alan KML olgularında KML yönetimi kadar, komorbid hastalık yönetimi önemsenmelidir. Gerek TKI seçimi,gerek sağ kalımda komorbidit hastalıklar ana belirleyici role sahiptir.

Anahtar kelimeler: Yaşlı Kronik Myeloid Lösemi, komorbidite,

Kaynaklar

1. Luskin MR, DeAngelo DJ. How totreatchronic myeloid leukemia (CML) in olderadults. J GeriatrOncol. 2018 Jul;9(4):291-295. doi: 10.1016/j.jgo.2018.01.008. Epub 2018 Feb 18. PMID: 29463446.
2. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. The EUTOS population-basedregistry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015;29(6):1336-43.
3. Korkmaz S, Dal MS, Berber I, Sahin DG, Dogu MH, Ayyildiz O, Nizam I, Albayrak M, Esen R, Namdaroglu S, Sencan M, Akay OM, Hacioglu S, Yildirim R, Eser A, Tombak A, Pala C, Ilhan O. Clinical characteristics and the rapeutic out comes of elderly patient swith chronic myeloid leukemia: A retrospective multicenter study. GeriatrGerontolInt. 2015 Jun;15(6):729-35. doi: 10.1111/ggi.12341. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25257190.
4. Eşkazan AE, Özmen D, Öztaş M, Bektaş F, Bayraktar EA, Sadri S, Keskin D, Özgür Yurttaş N, Elverdi T, Salihoğlu A, Ar MC, Öngören Ş, Başlar Z, Aydın Y, Soysal T. Efficacyand Safety of Imatinib Treatment in Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Real-Life Data and a Single-Center Experience. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Aug;21(8):549-557. doi: 10.1016/j.clml. 2021.04.005. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34052176.

Tablo 1. Klinik ve Demografik Özellikler

	n (%)	*Ortalama±SS*	*M (min-maks)*
Tanı yaşı (yıl)		73,13±6,97	71 (66-87)
Takip süresi (ay)		71,50±39,95	75 (7-137)
Cinsiyet (E/K)	7 (%43.8)/ 9 (%56.2)		
EUTOS Skor (Low/High)	14 (%87.5)/ 2 (%12.5)		
Ölüm/ Sağkalım	3 (%18.8) / 13(%81.2)		
Komorbid Hastalık (Var/ Yok)	10 (%62.5) / 6 (%37.5)		
Ek malignite (Var/ Yok)	1 (%6.3)/ (%93.7)		

Tablo 2. Tirozin Kinaz İnhibitörü Kullanım Dağılımı

Tirozin Kinaz İnhibitörü	*n (%)*
İmatinib	16 (100)
Dasatinib	3 (18.8)
Nilotinib	2 (12.5)
Bosutinib	1 (6.3)

Tablo 3. Komorbid Hastalık Dağılımı

Komorbid Hastalıklar	*n (%)*
DM	7 (43.8)
HT	9 (56.3)
KAH	6 (37.5)
HL	0
Hipotiroidi	0
KBY	4 (25)
Ek malignite	1 (6.3)

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-226 Referans Numarası: 294

LATİN AMERİKA'DA VTE İÇİN ASH YÖNERGELERİ.

Anaya Rege[1], Malvika Sawant[1], Roumika Patil[1], Atul R Laddu[1], Bulent Kantarcioglu[1], Jawed Fareed[1]

[1]Global Thrombosis Forum, Suwanee, Georgia, Usa.
[2]Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois, Usa.

Özet: Venöz tromboembolizm (VTE) Latin Amerika'da (LA) çok yaygındır. LA'da toplam 12 toplum kuruluşu VTE için bir kılavuz oluşturdu. Bu kılavuz, yerelleştirilmiş standartlara ilişkin genel kapsamda ancak spesifik tavsiyeler sağlamak için kullanılan GRADE ADOLOPMENT (GA) yöntemini kullanmıştır.

Giriş: VTE'nin LA'daki prevalansı ve yükü hakkında bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle, Avrupa ve ABD popülasyonlarından elde edilen verilerden LA'da VTE prevalansını basitçe tahmin etmek uygun olmayabilir. LA'da etkili VTE teşhisi ve tedavisi için çeşitli bölgesel zorluklar vardır. LA bilimsel paneli, ASH kılavuzlarını gözden geçirmeyi ve kaynakların mevcudiyeti ve farklı tıbbi yaklaşımlar gibi faktörleri göz önünde bulundurarak, GA yaklaşımına dayalı, ülkelere özel olarak uygulanacak tavsiyeleri benimsemeyi seçti.

Gereç ve yöntemler: The Blood Advances dergisinde, Neumann ve arkadaşları tarafından yayınlanan makaleyi inceledik ve notları sıralı bir şekilde düzenledik. Bu kılavuzda sunulan öneriler, GA yöntemi (Tavsiyelerin Derecelendirilmesi, Gozden geçirilmesi, Geliştirilmesi ve Değerlendirme) izlenerek ve Tıp Enstitüsü ve Uluslararası Kılavuz Ağı tarafından ana hatlarıyla belirtilen ilkelere göre LA bağlamında uyarlanmıştır.

Kılavuzların doğru ve uygun olmasını sağlamak için 6 adımlı bir süreç oluşturulmuştur:

1. Adım: Her topluluk, kılavuz panelinde görev yapmak üzere 1 kişiyi aday gösterdi.

2. Adım: Panelin çalışması 2 metodoloji uzmanı tarafından hızlandırıldı.

3. Adım: Ekip, ilk tur için orijinal VTE yönergelerinden 4 tanesini seçti.

4. Adım: En alakalı soruları seçmek için çevrimiçi bir anket ve ardından yüz yüze görüşme yoluyla 2 adımlı bir önceliklendirme süreci gerçekleştirildi.

5. Adım: 23 Nisan - 26 Nisan 2018 tarihleri arasında Brezilya'nın Rio de Janeiro kentinde yapılan yüz yüze bir toplantıda panel, ADOLOPMENT yaklaşımını kullanarak önerileri geliştirdi.

6. Adım: Orijinal kılavuzlardaki sağlık etkileriyle ilgili kanıtlar yeniden kullanıldı, ancak kaynak kullanımı, erişilebilirlik, fizibilite ve sağlıkta eşitlik konularındaki önemli veriler eklendi.

VTE kılavuzlarının uyarlanması aşağıdaki konuları kapsıyordu:

1- VTE'nin Önlenmesi: Tıbbi ve cerrahi hastalarda ve uzun mesafe yolcularında profilaksi

2- VTE'nin Yönetimi: Tedavi ve antikoagülasyon tedavisi

Sonuçlar:

Yazar ülkeler Şekil 1'de belirtilmiştir.

Majör genel cerrahi, majör beyin cerrahisi prosedürleri ve majör travma sonrası ameliyat geçiren hastalar için tromboprofilaksi önerilir.

- Laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda tromboprofilaksi önerilmemektedir.
- Farmakolojik tromboprofilaksinin tercih edildiği cerrahi hastalarda kısa süreli profilaksi (7-10 gün) önerilir.
- Akut kritik hastalarda, fraksiyone olmayan heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılması önerilir.
- Farmakolojik tromboprofilaksi gerektiren akut hastalarda, direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAC'lar) yerine DMAH kullanılması önerilir.
- Düşük VTE riski olan uzun mesafeli yolcularda (>4 saat) tromboprofilaksi önerilir. VTE riski yüksek olan uzun mesafeli yolcular için kompresyon çorapları veya DMAH ile tromboprofilaksi önerilir.

Tartışma: Bu çalışma, iki kıtadaki hasta popülasyonunun farklılığından dolayı LA'daki insanlar için kılavuzların farklı olduğunu göstermiştir. LA ülkeleri, DOAC'larla tedavi için önemli bir zorluk teşkil etmektedir, çünkü bu ajanlar pahalıdır, hazır bulunmayabilir. Ek olarak nüfusun eğitim düzeyinin yetersizliği tromboprofilaksi kullanımı için önemli bir faktör olabilir.

Teşekkür: Loyola Üniversitesi üyelerine rehberlik ettikleri için teşekkür ederiz.

Anahtar kelimeler: VTE, Latin Amerika, GRADE-ADOLOPMENT, VTE için ASH Yönergeleri.

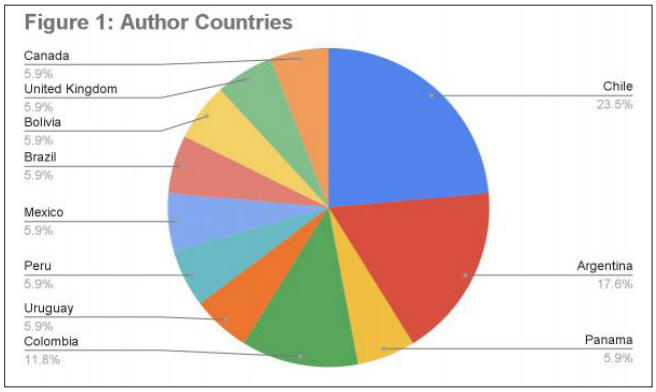
Kaynaklar

1- https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines

2- Neumann I, Izcovich A, Alexander KE, et al.: Methodology for adaptation of the ASH Guidelines for Management of Venous Thromboembolism for the Latin American context. Blood Adv., 5(15):3047-3052, 2021

3- Ceresetto, Jose: Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care, Clinics (São Paulo), 71, 26-46, 2016

4- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017;81:101-110.



Şekil 1

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-227 Referans Numarası: 160

NEONATAL SEPSİSİ TAKLİT EDEN JUVENİL MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ; OLGU SUNUMU

Ayşen Türedi Yıldırım[1], Hülya Türkmen[1], Hüseyin Gülen[1]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) monositik ve granülositik hücrelerin aşırı proliferasyonu ile karakterize çoğunlukla erken çocukluk döneminde gözlenen miyelodisplatik, miyeloproliferatif hastalıktır. Burada neonatal sepsis tanısı ile izlenirken postnatal 4. haftasında JMML tanısı alan hasta, yenidoğan döneminde JMML nin nadir görülmesi nedeni ile sunuldu.

Olgu: Omfalit ve sepsis tanısı ile izlenen 28 günlük kız hasta, beyaz küre yüksekliğinin devam etmesi (WBC:80.000/mm^3) üzerine merkezimize yönlendirildi. Özgeçmişinde 36 haftalık, NSVY ile doğduğu, postnatal 18. gününde gövde ön yüzünde yaklaşık 1x1 cm, çevresi eritemli ortası beyaz lezyon geliştiği ve kendiliğinden gerilediği öğrenildi. Fizik muayenesinde karaciğer ve dalak kot altında 8 cm palpabldı ve sağ aksillada 1x1.5 cm büyüklüğünde lenfadenopati saptandı. Laboratuvar incelemesinde; WBC:58.540/mm^3, trombosit:14.000/mm^3, Hgb:9.9 g/dl, LDH:4239 U/L, Ürik Asit:5.1 gr/dl, ALT/AST:58/151 U/L bulundu. Periferik yaymasında %40 oranda immatür displastik monositler (23.418/mm^3) ve %2 blast görülmesi (Resim 1) üzerine yapılan kemik iliği aspirasyonunda myeloid seri hakimiyeti, hipersellülarite ve %12 blast (Resim 2) saptandı. CMV IgM ve diğer viral serolojiler negatif bulundu. JMML ön tanısı ile gönderilen moleküler tetkiklerde PTPN11, NF1 ve RAS mutasyonları negatif saptanırken, monozomi 7 pozitif saptandı. Translokasyon (9;22) negatifti. JMML tanısı alan hastaya, uygun kemoterapi sonrasında, HLA doku tipi 10/10 uyumlu kardeşten hematopoietik kök hücre nakli yapıldı. Şu an iki yaşında olan hasta sorunsuz bir şekilde izlenmektedir.

Tartışma: Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk çağında görülür ve çocukluk çağı lösemilerinin %2 kadarını oluşturur. Hematopoietik kök hücrenin klonal bozukluğu sonucu monositik ve granülositik hücrelerin diferensiasyonda duraklama olmadan aşırı proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Ortanca tanı yaşı 2 yaştır (1). Yenidoğanlarda nadir görülür. Literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Literatürde bir vaka yine yenidoğan sepsisi ile karıştırılmıştır (2). Bizim olgumuzda neonatal sepsis ve omfalit tanısı ile izlenirken, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile postnatal 4. haftasında JMML tanısı almıştı. Bu gibi atipik yaş gruplarında JMML tanısı alan hastalarda, GM-CSF hipersensivitesine sebep oluğu bilinen CMV, HHV-6 gibi enfeksiyoz etkenlerin dışlanması gerekir. Hastamızda bu etkenler açısından bakılan viral serolojiler negatifti. JMML de en yaygın klinik semptomlar ateş, enfeksiyon, solukluk, lenfadenopati, hepatosplenomegali, kutanöz lezyonlar ve kanamadır. Tam kan sayımında anemi, trombositopeni, lökositoz ve belirgin monositoz gözlenir. Monosit sayısı >1x10^9/L'dir. JMML'de kemik iliği bulgularından çok periferik kan yayma bulguları çok daha tanısal öneme sahiptir. Kemik iliğinde blast oranı %20 nin altındadır. Periferik kan yaymasında monositler immatür ve displastiktir, az sayıda miyeloid öncül hücreler ve normoblastlar izlenebilir. Periferde ortalama blast sayısı %2 dir. Hastalarda t(9;22) BCR/ABL negatiftir. JMML tanısı için klinik ve laboratuvar kriterler geliştirilmiştir (Tablo 1). Bu kriterlerden olan genetik mutasyonlar (PTPN11, NRAS, KRAS, NF1 ve CBL içeren RAS yolağı genlerinde somatik ve/veya germline mutasyonlar) JMML'li hastaların yaklaşık %90'ında bulunur (3). Tanı için bu mutasyonlardan birinin veya monozomi 7'nin saptanması gereklidir. Hastamızda FİSH yöntemi ile çalışılan monozomi 7 pozitif saptanmıştı. Hastaların %80'i ilk 3 yılda akciğer tutulumuna bağlı solunum yetmezliği ya da organ yetmezliği neden ile kaybedilir. Tek küratif tedavi seçeneği kök hücre naklidir. Kök hücre nakli ile olguların yaklaşık %50'si yaşamaktadır (4). Sonuç olarak; JMML tedavi edilmez ise mortal bir hastalıktır olması nedeni ile, sepsis nedeni ile izlenirken organomegalisi ve beyaz küre yüksekliği sebat eden yenidoğanlarda, ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Juvenil miyelomonositik lösemi, yenidoğan, sepsis, lökositoz

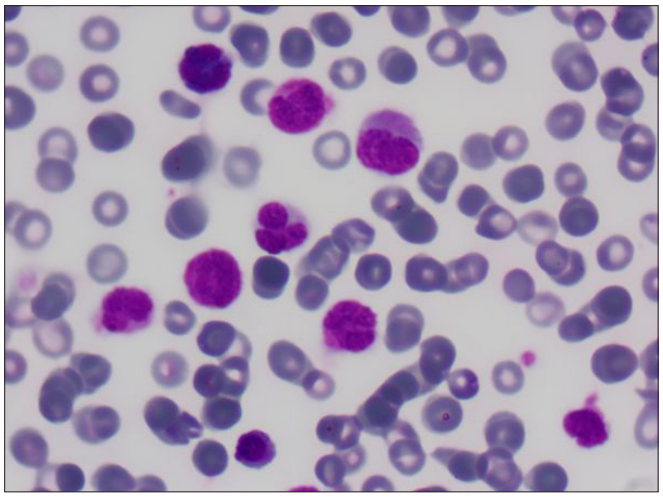
Kaynaklar

1- Hale Ören. Juvenil Miyelomonositik Lösemi. Hematolog 2012. P: 123-131

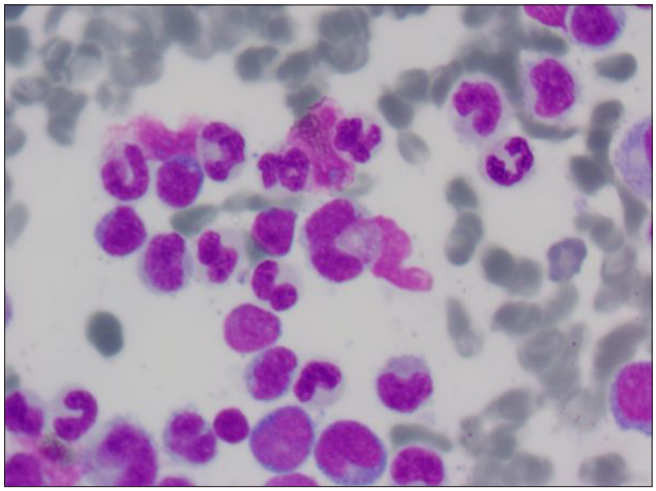
2- Lee, M. L., Yen, H. J., Chen, S. J., Hung, G. Y., Tsao, P. C., & Soong, W. J. (2016). Juvenile myelomonocytic leukemia in a premature neonate mimicking neonatal sepsis. Pediatrics & Neonatology, 57(2), 149-152.

3- Sakashita, K., Matsuda, K., & Koike, K. (2016). Diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. Pediatrics International, 58(8), 681-690.

4- Baumann I, Bennett JM, Niemeyer CM, Thiele J, Shannon K. Juveline chronic myelomonocytic leukemia in: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. Swerdlow SH, Campo, E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds) pp 82-84.



Resim 1. Periferik yayma



Resim 2. Kemik İliği Yayması

Tablo 1. JMML tanısı için klinik ve laboratuvar kriterler (3)	
Kategori 1	Aşağıdakilerin tamamı;
	Periferik kanda monosit sayısı >1000/µL
	Periferik kanda ve kemik iliğinde blast oranı <20%
	Splenomegali
	t (9;22)BCR/ABL füzyon geninin yokluğu
Kategori 2	Aşağıdakilerin en az biri;
	PTPN11, KRAS veya NRAS da somatik mutasyon
	NF-1'in klinik tanısı veya NF1 de germline mutasyon
	Germline CBL mutasyonu ve CBL nin heterozigositesinin kaybı
	Monozomi 7
Kategori 3	Aşağıdakilerin en az ikisi;
	Monozomi 7 haricinde klonal sitogenetik anormallikler
	WBC >10 000/µL
	HBF de yaşa göre artış
	Periferde miyeloid öncüller
	GM-CSF hipersensitivitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-228 Referans Numarası: 227

NADİR VE TEDAVİSİ ZOR BİR VAKA BİLDİRİMİ: KOMPOZİT LENFOMA

Sinan Mersin[1], **Özgür Mehtap**[2]

[1]*Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
[2]*Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi*

Kompozit lenfomalar (CL), aynı hastada farklı lenfoma alt tiplerinin aynı anda bulunması olarak tanımlanır. Aynı lenf nodu veya organda olmak dışında, aynı hastada aynı anda iki farklı tip lenfoma ile farklı organ veya nodların tutulumu da kompozit lenfoma olarak kabul edilebilir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) ile birlikte anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma (AITL) dahil olmak üzere kompozit lenfomalar literatürde sadece az sayıda vaka raporunda görülmüştür ve AITL'nin Ebstein-Barr virüsü (+) DLBCL ile birlikte kompozit lenfoma oluşturması çok az vaka raporunda bildirilmiştir. Biz 69 yaşında erkek hastada AITL'nin EBV (+) DLBCL ile birlikte olduğu bu nadir vakayı sunuyoruz.

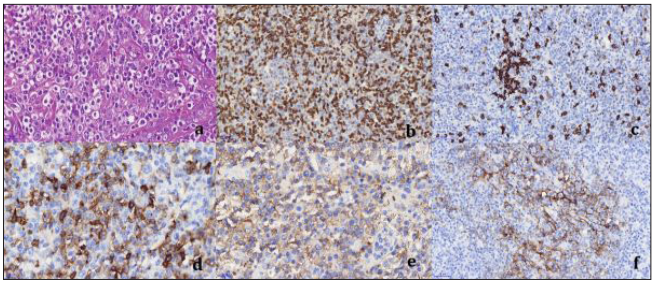
Bu vakada; daha önceden herhabgi bir hstalığı olmayan, B semptomu izlenmeyen ve boyun bölgesinde yaygın kitleler ile başvuran hastanın biyopsi örneğinde aynı lenf dokusunda iki farklı lenfomadan oluşan mikst lenfoma hücreleri izlendi. AITL, CD2 (+), CD3 (+), CD10 (+) ve CD5 (+) T-Hücrelerini içeriyordu ve DLBCL, CD20(+), PAX5 (+), CD30 (+) ve EBV (+) B-Hücrelerini içeriyordu. Bu hücreler ayrıca EBER (+) idi. Hastanın buna ek olarak yapılan PET BT görüntülemesinde evresi 3AS olarak saptandı. Ek olarak tetkiklerinde sınırlı bir anemi saptanıldı. Tedavisi zor ve prognozu kötü olan bu hastalık grubundaki hastanın kliniği belirgin olarak hızlı progrese oldu ve hasta tanı konulduktan sonra sadece bir döngü CHOP tedavisi alabildi. Bundan sonra pnömoni ve septik şok nedeniyle hasta kaybedildi.

Kompozit lenfomalar patolojisi ile zor tanınan ve tedavisi de kompleks olan vakalardır. Literatürdeki az sayıda vaka ile bu hastaların prognozunun kötü olduğu gösterilmiş olup, bu vakaları tanıyıp tedavileri ile literatüre katkı sağlamak oldukça önemlidir.

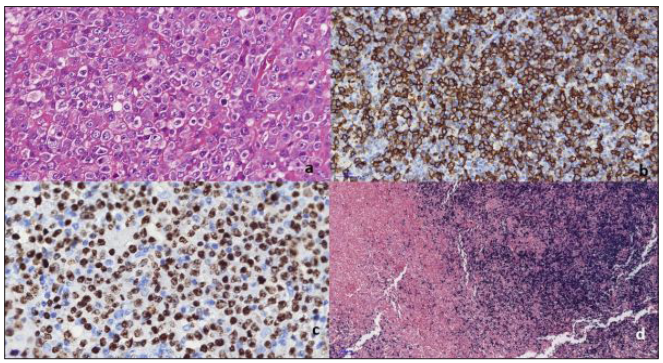
Anahtar kelimeler: lenfoma, kompozit, AITL, DBBHL, EBV

Kaynaklar

1. Küppers, R., U. Dührsen, and M.-L. Hansmann, Pathogenesis, diagnosis, and treatment of composite lymphomas. The Lancet Oncology, 2014. 15(10): p. e435-e446.
2. Thirumala, S., M. Esposito, and A. Fuchs, An unusual variant of composite lymphoma: a short case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med, 2000. (9): p. 1376-8.
3. Kim, H., R. Hendrickson, and R.F. Dorfman, Composite lymphoma. Cancer, 1977. 40(3): p. 959-76.
4. Sanchez, S., et al., Composite lymphocyte-rich Hodgkin lymphoma and peripheral T-cell lymphoma associated with Epstein-Barr virus: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med, 2006. 130(1): p. 107-12.
5. Poon, F., et al., Epstein-Barr Virus-Induced Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Patient With Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. Am J Dermatopathol, 2019. 41(12): p. 927-930



Resim 1. Berrak sitoplazmalı ve düzensiz çekirdekli küçük, orta ve birkaç büyük hücreden oluşan neoplazm. Bu hücreler arasında çoğalmış damar yapıları mevcuttur. H&E X40(a). Neoplastik hücreler CD3 pozitif X20 (b), CD20 negatif X20(c), CD10 pozitif X40 (d), PD1 pozitif X40 (e). Belirgin, düzensiz dendritik ağ yapısı. Bu, anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma CD21 x20 (f) için karakteristik bir özelliktir.



REsim 2. Orta derecede sitoplazmalı, veziküler çekirdekli, 1-3 nükleolli büyük hücrelerden oluşan neoplazm. H&E X40(a); Neoplastik hücreler CD20 ile pozitif. X20(b); Proliferasyon indeksi yüksektir (%80'e kadar) X40 (c); EBER pozitifliği B hücreli lenfoma alanı olan sağ tarafta yoğun, sol tarafta T hücreli lenfoma alanı X5(d)'de seyrektir.

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-229 Referans Numarası: 424

ERİŞKİN YAŞTA LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZİS TANISI ALAN FARKLI ETYOLOJİLİ 2 KARDEŞ VAKA

Handan Çipil[1], Muhit Özcan[2], Işınsu Kuzu[3], Uğur Şahin[4], Seher Yüksel[3]

[1]Özel A Life Park Hastanesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji
[4]Medicana İnternational Ankara

Langerhans hücreli histiyositoz (LCH), miyeloid kökenli Langerhans hücrelerinden kaynaklı histiyositik neoplazilerdendir. Aynı dönemde LCH tanısı alan erişkin iki kardeş hastanın, histopatolojik ve moleküler tanı süreçleri ile tedavileri ve ailesel predispozisyon açısından değerlendirilmesi sunulmaktadır.OLGU 1: 30 yaş erkek yirmi yaş dişi çekimi sonrasında tekrarlayan diş kaybı (6 diş) nedeniyle, kardeşinde de aynı belirti-bulgular olduğu için dişeti biyopsisi alınmış ve LCH tanısı konulmuştur. Tanı sırasındaki Ekim 2020 tarihli hemogram bulgularında Hb:11.6 Plt:520.000 Lökosit:8.890 saptanmış, çevre kan yayması ve hormon tetkikleri normaldi. Görüntülemelerinde HİPOFİZ MR: LCH hipofiz tutulumu ile uyumlu. AC BT: Bilateral LCH lehine multipl kistik lezyonlar izlendi. PET- CT: Mandibuler kemikte nekroz ile giden kemik tutulumları izlendi. Tüm Abdomen USG: Dalak 15 cm.Dış merkezde incelenmiş dişeti biyopsisi tanı doğrulanması için patolojiye konsülte edildi. Morfolojik ve İHK olarak LCH tanısı doğrulandı. NGS yöntemiyle yapılan mutasyon araştırılmasında dişeti biyopsisinde BRAF V600E, NRAS, MPL, SF3B1 mutasyonları saptandı. Kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopside megakaryosit artışı, Grade 2/3 fibrozis, %10 blast artışı, RS saptandı. Tümörde saptanan mutasyon bulguları eşliğinde: Blast artışlı, ring sideroblast ve trombositoz ile karakterli myelodisplastik - myeloproliferatif overlap neoplazi tanısı verildi. Kemik iliğinde LCH tutulumu saptanmadı.Hasta LCH sistemik tutulum olarak değerlendirildi. Kemik iliği patolojisinde miyeloid neoplazi yönünde blast artışlı olması nedeniyle 2 kür Kladribin-Ara-c protokolü aldı. Allojenik Nakil için HLA doku grupları taramaları başlatıldı.FLU-MEL75-TBI200 POST-CY TACRO-MMF hazırlama rejimi ile 28.09.2021 tarihinde akraba dışı 9/10 B-MM vericisinden ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ yapıldı. Nakil sonrası erken dönem kontrol Kİ biyopsisinde Normoselüler kemik iliği görüldü blast artışı izlenmedi Yaygın RS varlığı ve eritroid seride izlenen dismorfizm bulguları, MDS açısından minimal kalıntı hastalık ile uyumludur şeklinde raporlandı.Hasta remisyonda takip edilmektedir.

Olgu 2: 25 yaş erkek. cilt tutulumları,hipofizer yetmezlik bulguları 2016'da 2 kez pnömotorax geçiren ve tam tanısı konamayan hasta 2020 yılında, yirmiyaş dişlerini çektirdikten sonra tekrarlayan diş kaybı (8 diş) ve dişeti erimesi nedeniyle alınan biyopsi sonucunda LCH tanısı almıştır. Lab: Hemogram ve Biyokimya normal, KMD: Belirgin osteoporoz PET CT: Mandibula, maksillada,sol asetabulum, sag femur şaftında artmış FDG tutulumları izlendi. Hipofizer taramalar Hipopituitarizm, D.İnsipidus, Hiperprolaktinemi ile uyumludur. Akciğer BT: Her iki AC'de düzensiz şekilli multipl kistik lezyonlar izlendi. Dış merkezdeki patolojisi ve yapılan Kemik iliği biyopsisi konsültan merkeze yönlendirildi. Hastanın dişeti biyopsisinde morfolojik ve İHK olarak LCH tanısı doğrulandı. Kemik iliği bx normaldi. Mutasyon araştırılmasında İHK olarak saptanan BRAF V600E mutasyonuna duyarlı VE1 antikoru pozitif, NGS yöntemiyle BRAF veya diğer mutasyonlar bulunamadı. Tedavi: Hasta sistemik tutulum kabul edilerek LCH III protokolü başlandı.3 aşama verildi.Kontrollerinde hasta stabil hastalık olarak kabul edildi ve1 yıldır ilaçsız takiptedir.

Tartışma: LCH'da tanıda mutasyon taramasının tedavi ve hastalık riskinin belirlenmesinde büyük önemi bulunmaktadır. Tanımlanan mutasyonların klinisyeni hedeflenmiş tedavi seçeneklerine yönlendirmesiyle tedavi başarısı artmıştır. İlk olguda etyolojide myeloid neoplazi saptanması ile daha agresif bir kemoterapi metodu tercih edilmiş sonrasında hasta AKHN'ne yönlendirilmiş ve başarılı bir nakille remisyon sağlanmıştır. Mutasyon profiline göre Vemurafenib,Trametinib gibi alternatif hedef tedaviler de kullanılabilir. Literatürde farklı etyolojili kardeş LCH tanısı alan başka olguya rastlamadık. Bu açıdan da bu vakaların tıp literatüründe ayrı bir yeri olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Langerhans Hücreli Histiyositozis, BRAF Mutasyonu, Myeloid Neoplazi, Allojeneik Kök Hücre Nakli

Kaynaklar

1. Multisystem Langerhans cell histiocytosis: Literature review and case report.Cong CV, Ly TT, Duc NM. Radiol Case Rep. 2022 May; 17(5):1407-1412. Epub 2022 Mar 2
2. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. Blood 2017 Aug 24;130(8):1007-1013. doi: 10.1182/blood-2017-01-761718. Epub 2017 Jul 5.
3.Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment.Kobayashi M, Tojo A.Cancer Sci. 2018 Dec;109(12):3707-3713. doi: 10.1111/cas.13817. Epub 2018 Oct 30

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-230 Referans Numarası: 297

DİRENÇLİ SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ-VARYANT OLGUDA, RİTUKSİMAB ARDINDAN BENDAMUSTİN TEDAVİSİ İLE UZUN SÜRELİ TAM YANIT

Burcu Altındağ Avcı[1], Seval Akpınar[1], Burhan Turgut[1]

[1]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Saçlı hücreli lösemi-varyant (HCL-v), nadir görülen bir B hücreli kronik lenfoproliferatif neoplazmdır; biyolojik olarak klasik HCL (HCL-c) ile farklıdır. Lenfositoz ile gelişen tüm lenfoid malignitelerin yaklaşık %0.4'ünü oluşturur (1). HCL-v'li hastaların çoğu, HCL-c için verilen standart tedavilere direnç gösterir (2). HCL-v için tedavi seçeneklerine ilişkin az sayıda yayın bulunmaktadır (3). Bendamustin, düşük dereceli lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir alkilleyici ajandır; ayrıca rituksimab ile birlikte kullanıldığında HCL-c tedavisinde de etkili olduğu bildirilmektedir(4). Yeni tanı 3 hastada HCL-v'da rituksimab/bendamustin (RB) ile tam yanıt (CR) elde ettiği bildirilmiştir (5). Bununla birlikte, nüks veya dirençli HCL-v'li hastalarda RB tedavisi veya bu tür bir tedaviden sonra uzun süreli takip bildirilen bir vaka bulunmaktadır (6). Rituksimab ardından bendamustin verilerek 5 yıldır remisyonda takipli bir vaka bildirildik.

Vaka: 62 yaşında kadın hasta; halsizlik yorgunluk ile gittiği merkezde pansitopeni saptanması nedeniyle Şubat 2016 tarihinde polikliniğimize başvurdu. Hemoglobin(HGB)11,3 g/dL, lökosit sayısı(WBC) 2800 uL, nötrofil 1300 uL ve lenfosit 1070 uL ve trombosit sayısı 120×10^9 /L idi. Biyokimyasal testlerinde, laktat dehidrojenaz(LDH) 413 IU/L olması dışında özellik yoktu. Ultrasonografi (USG) de dalak 190 mm idi. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı; morfolojik değerlendirmede, belirginleşmiş nükleollere sahip %28 atipik lenfosit gösterdi. Akış sitometrisi (FCM), CD20, CD22 ve CD11c, CD19 ve CD103 için kuvvetli pozitif fakat CD5, CD10, CD25 için negatif olan B hücreler tespit edildi. Kemik iliği biyopsisi saçlı hücreli lösemi ile uyumlu bulundu. Hastaya 09.09.2016 tarihinde kladribine tedavisi başlandı. Tedavi sonrası dalak büyüklüğü(190 mm) sebaat eden ve sitopenileri derinleşen hasta tedaviye yanıtsız değerlendirildi. Kemik iliği biopsisi ve aspirasyonu tekralandı. 28.12.2016 tarihli NKÜ patoloji laboratuarı raporu; CD20: Diffüz pozitif, CD3: negatif, CD5: Negatif, CD10: Negatif, CD23: İzlenen nodüllerdeki dendritik hücre ağında pozitif, BRAF: Negatif, Anneksin: Negatif, CD11c: Fokal pozitif, CD25: Negatif, Lambda: Seyrek az sayıdaki plazma hücresinde boyanma. Kappa: Negatif, derece 3 retiküler lif artışı, hairycell lösemi- varyant olarak geldi. Hastaya Rituksimab 375 mg/m2 haftalık olarak başlandı. 09.02.2017 de yapılan değerlendirmede 4 doz rituksimab ile dalakta 2 cm küçülme ve kliniğinde kısmi iyileşme sağlandı. Rituksimab son dozundan yaklaşık 1 ay sonra hastanın sitopenileri ve batın sol üst kadranda rahatsızlık hissi devam etmekteydi. 10.04.2017 de

bendamustin (90 mg/m2, 28 günde bir) başlandı. Tedavi başlangıcından sonraki 10. Günde hastada ciddi klinik iyileşme ve sitopenilerinde gerileme görüldü. Tedavi iyi tolere edildi ve bendamustin tedavisi altı kür olarak tamamlandı. Tedavinin 2. Ayından itibaren muayenede dalak boyutları küçüldü, 4.Ayda yapılan kontrol USG de dalak 135 mm olarak rapor edildi. Tedavinin başlangıcının 8.Ayında dalak 125 mm ye geriledi. Hastanın tedavi sonrası 2. ayında HGB 14.3, WBC 3450, LY 1010, PLT 93.000 olarak ölçüldü. Kontrol kemik iliği CD20 pozitif hücreler üzerinde CD103 %0,6 ve CD11c %1,6 oranında tespit edildi. Bununla birlikte, MRD'yi gösteren hücrelerin oranı, uzun bir süre (4 yıl) boyunca %2'nin altında kaldı. Hastanın 13.06.2022 tarihli kontrolünde yakınmasız, traube açık, HGB 12,9, WBC 3480, LY 1000, PLT 95.000 olarak görülmüştür. 4 kür rituksimab ve ardından 6 kür bendamustin tedavisi verilen hastamız 98 ay nüks etmeden izlenmiş ve izlenmeye devam edilmektedir.

Sonuç olarak, HCLv'li hastalar için alternatif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Kladribine dirençli Rituksimab ile yeterli remisyon sağlanamamış refrakter olguda 6 kür bendamustine ile başarılı şekilde tedavi edilmiş olup, etkili ve uygulanabilir bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceğine dair kanıt olarak bildirdik.

Anahtar kelimeler: Splenomegali / ilaç tedavisi, Lösemi, Tüylü Hücre / ölüm, Lösemi, Tüylü Hücre / immünoloji

Kaynaklar

1. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. The variant form of hairy-cell leukaemia. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2003;16(1):41-56.
2. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. Cancer Treat Rev. 2006;32(5):365-76.
3. Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev. 2011;37(1):3-10.
4. Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E, Zhou H, Wilson W, Kreitman RJ. Bendamustine and Rituximab in Relapsed and Refractory Hairy Cell LeukemiaBendamustine–Rituximab for HCL. Clin Cancer Res. 2013;19(22):6313-21.
5. Visentin A, Imbergamo S, Frezzato F, Pizzi M, Bertorelle R, Scomazzon E, et al. Bendamustine plus rituximab is an effective first-line treatment in hairy cell leukemia variant: a report of three cases. Oncotarget. 2017;8(66):110727.
6. Imoto N, Koyama D, Sugiura I, Kurahashi S. Long-term follow-up after rituximab plus bendamustine in a patient with relapsed or refractory hairy cell leukemia variant: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(5):e24457.

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-231 Referans Numarası: 426

İKİ VAKA NEDENİYLE KRONİK MYELOİD LÖSEMİ VE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ BİRLİKTELİĞİ

Elçin Erdoğan Yücel[1], Aylin Fatma Karataş[1], Boran Yavuz[1], Merve Kakçı[1], Ömer Şeker[1], İnci Alacacıoğlu[1], Bülent Ündar[1], Güner Hayri Özsan[1], Fatih Demirkan[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Özet: Bir hastada kronik myeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL) birlikteliği nadir bir durumdur. Literatüre bildirilen sınırlı sayıda vaka vardır. Bu bildiride KML nedeniyle takip edilirken, 2. ve 10. yıllarda KLL tanısı alan 2 vakayı sunuyoruz.

Giriş: KML, bcr abl füzyon geni içeren multipotent progenitör hücrelerden köken alan myeloproliferatif bir hastalıktır. KLL fonksiyonel olarak yetersiz monoklonal lenfositlerin progresif artışıyla karakterize bir lenfoproliferatif hastalıktır. KML ve KLL erişkin lösemilerin en sık tipleri olmakla birlikte, iki antitenin aynı hastada birlikteliği nadir bir durumdur. Bu bildiride KML tanısı ile takip edilirken KLL gelişen 2 hastayı sunuyoruz.

Vaka 1: 60 yaşında erkek hasta nötrofilik lökositoz, anemi ve trombositoz nedeniyle 2012 yılında kliniğimize yönlendirildi. Lökosit 27200/ul, nötrofil 21100/ul, lenfosit 4100/ul, trombosit sayısı 634000/ul idi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde tüm myeloid maturasyon basamaklarını içeren myeloid hiperplazi ve yaşa göre hiperselülerite saptandı.

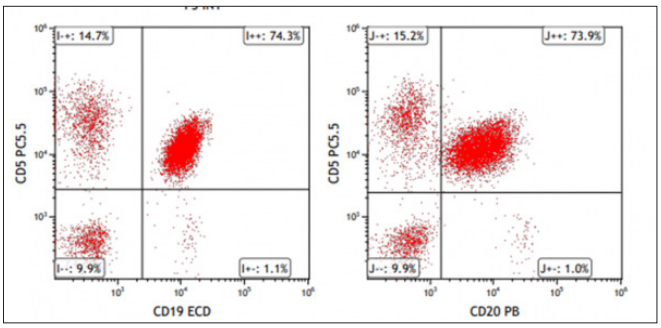
Reverse-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile bcr/abl IS %22,8 saptandı ve hasta kronik faz KML tanısı aldı. Sokal skoru 0,8 olup imatinib başlandı. İmatinib tedavisinin 3. ayında intolerans nedeniyle nilotinib başlandı. Tedavinin 6. ayında tam moleküler ve sitogenetik yanıt elde edildi. 6 yıl süresince nilotinib ile takip edilen hasta, COVID 19 pandemisi süresince poliklinik kontrollerine gelmedi. Temmuz 2022'de kontrole gelen hastanın nilotinib ile tam sitogenetik yanıt cevabı devam ediyordu. Aynı vizitte hastanın lökosit sayısı 15000/u, lenfosit sayısı ise 10100/ul, trombositi 343000/ul ve hemoglobin düzeyi 11 gr/dl saptandı. Fizik muayenede splenomegali ve lenfadenopati saptanmadı.

Periferik kan akım sitometrisi ile CD20 ve CD5 koekspresyonu %74, CD19 ve CD5 koekspresyonu %74 saptandı (Şekil 1a ve 1b). Hasta BINET A KLL olarak değerlendirildi ve KML için nilotinib kullanırken, KLL için tedavisiz takibe alındı.

Vaka 2: 73 yaşında erkek hasta, 2008 yılında orta risk Sokal skoru ike kronik faz KML tanısı aldı. İmatinib tedavisinin 2. Yılında tam kan sayımında lenfositoz (6500/ul) saptandı. 1,5-2 cm çapında aksiller ve servikal lenf nodları mevcuttu. Periferik kan akım sitometri ile BINET A ve RAI 1 KLL tanısı aldı. İmatinib ile major molekuler yanıt ile takip edilirken, KLL için tedavisiz takip edilmektedir.

Tartışma: Bir hastada kronik myeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL) birlikteliği nadir bir durumdur. KLL hastalarında tanıdan sonra yıllar içinde ikincil malignite gelişmesi tanımlanmış bir durum iken, KML hastaları için bu durum daha nadirdir. Bu bildiride KML nedeniyle takip edilirken, 2. ve 10. yıllarda KLL tanısı alan 2 hastayı literatüre katkı olarak sunduk.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi



Vaka 1 akım sitometri sonuçları

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-232 Referans Numarası: 582

WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ TANILI HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ YANITLARI VE SAĞKALIM İLE BUNLARA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Mayis Farajli[1], Tuğrul Elverdi[2], Ayşe Salihoğlu[2], Muhlis Cem Ar[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Ahmet Emre Eşkazan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Waldenström makroglobulinemisi (WM) genellikle ileri yaşta görülen nadir bir B hücreli lenfoproliferatif hastalık olup, artmış monoklonal IgM seviyesi ve IgM üreten klonal lenfoplazmasitik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ile karakterizedir. Tanı anında hastaların yaklaşık 1/4'ü asemptomatiktir. Semptomatik hastaların çoğu spesifik olmayan konstitüsyonel semptomlarla başvururlar. Gelişen semptomlar tümör infiltrasyonu veya monoklonal IgM proteini ile ilişkili olmaktadır. Bu çalışmada WM hastalarının demografik verileri, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları, sağkalımları ve bunlara etki eden faktörlerin incelenmesini amaçladık.

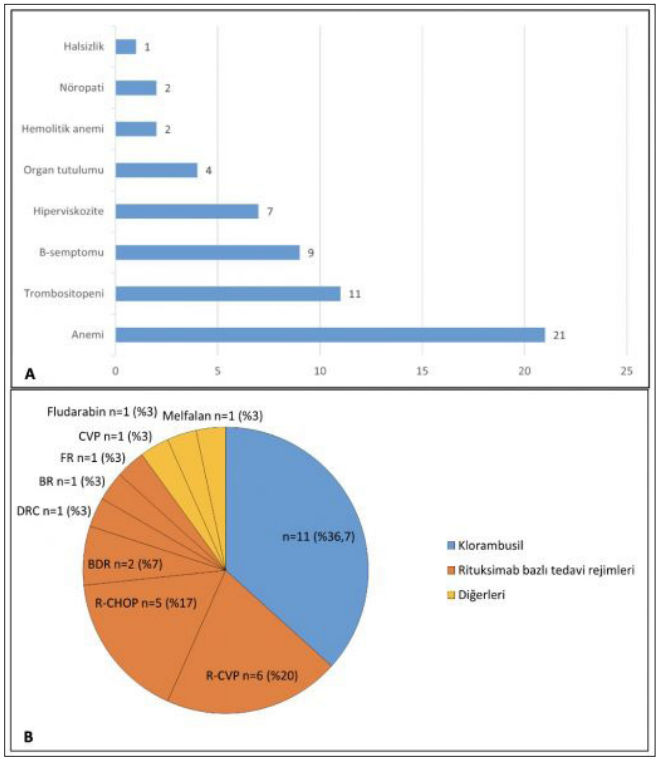
Gereç ve Yöntem: 2002-2020 yılları arasında tanı almış hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların demografik verileri, laboratuvar bulguları, tedavileri incelenerek, tedavi yanıtları ile progresyonsuz sağkalım (PFS), bir sonraki tedaviye kadar geçen süre (TTNT), genel sağkalım (OS) ve bunlara etki edebilecek faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 36 WM hastası dahil edildi. Bu hastalara ait demografik özellikler ve başvuru anındaki laboratuvar verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 21'i erkek (%58), ortanca yaşı 66,5 yıldı (aralık 42-85 yıl) (Tablo 1). Hastalardan 30'u (%83,3) semptomatik olup, en sık tedavi başlama nedeni anemi (n=21; %70), trombositopeni (n=11; %36,7), B semptomu (n=9; %30) ve hiperviskoziteydi (n=7; %23,3) (Şekil 1A). İlk basamakta hastalardan %53,3'ünde (n=16) rituksimab içeren tedavi rejimleri, %36,7'sinde (n=11) klomrabusil ve %10'unda (n=3) diğer tedavi seçenekleri kullanılmıştı (Şekil 1B). İlk basamakta rituksimab içeren tedavi

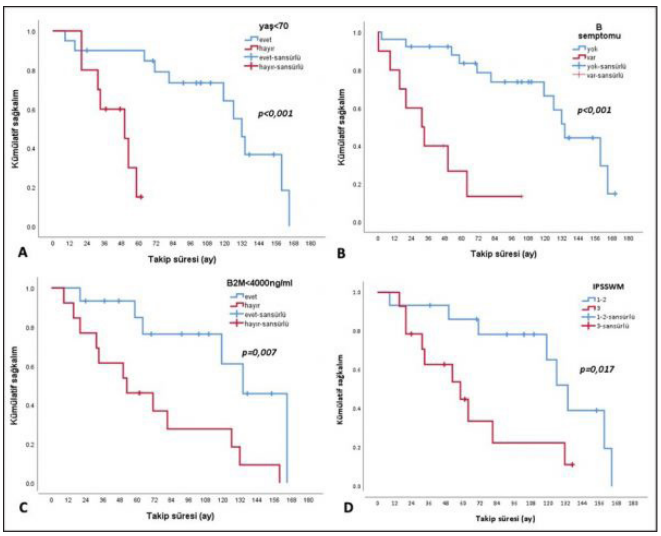
rejimleri kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında tedavi yanıtı, PFS ve OS açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2). Çalışmamızda ortanca PFS 13 ay (2-117 ay), birinci basamak tedavi alan hastalarda ortanca TTNT 28 ay (2-131) ve ortanca OS 126 ay (1-170 ay) saptandı. Tedavi alan hastalarda 70 yaş üstü olmak, B semptom varlığı ve β2-mikroglobulin değerinin 4000 ng/mL'nin üzerinde olması ile daha kısa OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Şekil 2A-C). IPSSWM skoru hesaplanabilen 29 tedavi alan hastadan 5'i (%17,2) düşük, 10'u (%34,5) orta ve 14'ü (%48,3) yüksek risk grubunda saptandı. Beş yıllık sağkalım düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sırasıyla %100, %78,8 ve %44,9 saptandı. Risk grubu düşük-orta olan hastaların genel sağkalım süresi (ortanca 133,9 ay) yüksek olan hastalara (ortanca 58,3 ay) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,017) (Şekil 2D). Çok değişkenli analiz sonucunda hem tüm hastalarda hem de tedavi alan hastalarda B semptomu varlığı ve β2-mikroglobulinin 4000 ng/mL'nin üzerinde olması ile daha kısa OS arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 3). Takipte 20 hasta (%55,6) ölmüştü, bunların 11'inde (%55) ölüm nedeni WM ile ilişkiliydi. WM ile ilişkili ölümlerden 6'sı (%54,5) hastalık progresyonu, 3'ü tedavi komplikasyonu (%27,3), 1'i (%9,1) myelodisplastik sendrom (MDS) ve 1'i (%9,1) yüksek dereceli lenfoma nedeniyle gerçekleşmiştir (Şekil 3).

Sonuç: Çalışmamızda ilk basamaktaki tedavi tercihinin PFS ve OS üzerinde etkisi görülmedi. IPSSWM'ye göre hasta dağılımı ve 5 yıllık sağkalım oranları literatür ile uyumlu olup, IPSSWM modelinin heterojen tedavi seçenekleri kullanılan ve görece daha az hastadan oluşan çalışmalarda da geçerli olduğunu göstermektedir. Yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde hem tüm hastalarda hem de tedavi alan hastalarda β2-mikroglobulin yüksekliği ve B semptom varlığı ile daha kısa OS arasında anlamlı ilişki saptandı. Risk skorlama modellerinin çoğunda yer alan β2-mikroglobulin yüksekliğinin çalışmamızda da anlamlı bulunması önemli prognostik değer olduğunu desteklemektedir. Bazı uluslararası çalışmalara benzer olarak B semptomu varlığının çalışmamızda da anlamlı prognostik değere sahip olması yeni geliştirilebilecek risk skorlama modellerinde kullanılması açısından yol gösterici olabilir.

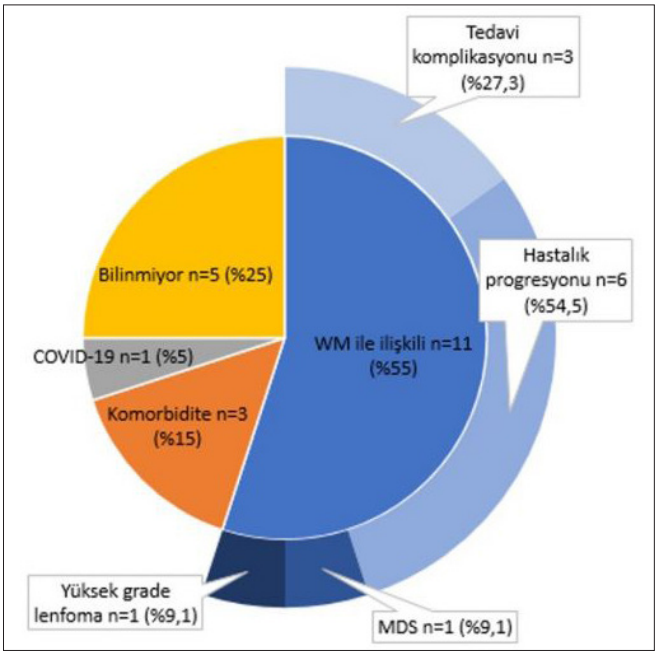
Anahtar kelimeler: Waldenström makroglobulinemisi (WM), Sağkalım, Rituksimab, β2-mikroglobulin



Şekil 1. Tedavi endikasyonları (A) ve birinci basamak tedavilerin dağılımı (B).



Şekil 2. Tedavi alan hastalarda, yaş gruplarına (A), B semptomu varlığına (B), β2-mikroglobulin düzeyine (C) ve IPSSWM risk gruplarına (D) göre sağkalım eğrileri.



Şekil 3. Ölüm nedenleri dağılımı (WM, Waldenström makroglobulinemisi; COVID-19, koronavirüs hastalığı 2019; MDS, myelodisplastik sendrom).

Tablo 1. Demografik ve başlangıç laboratuvar verileri.

Parametre	N	Değer
Tanı yaşı, yıl	36	66,5 (42-85)
Erkek/Kadın	36	21/15 (%58/%42)
B semptomu	36	n=10 (%27,8)
Splenomegali	36	n=13 (%36,1)
Lenfadenopati	36	n=16 (%44,4)
Lökosit x 10^3/L, ortanca (aralık)	36	6.25 (3.1-14)
Hemoglobin, g/dL, ortanca (aralık)	36	10,3 (4,2-15,1)
Hemoglobin <10 g/dL	36	n=15 (%41,7)
Trombosit x 10^3/L, ortanca (aralık)	36	222 (31-800)
Trombosit ≤100 x 10^3/L	36	n=9 (%25)
Albümin, g/dL, ortanca (aralık)	34	3,5 (2-4,39)
CRP, mg/L, ortanca (aralık)	34	8 (0-262)
β2-mikroglobulin, ng/mL, ortanca (aralık)	33	3920 (1170-17170)
IgM, mg/dL, ortanca (aralık)	36	3479 (514-9020)
IgG, mg/dL, ortanca (aralık)	36	808,5 (140-1960)
IgA, mg/dL, ortanca (aralık)	35	77 (27-1290)
Viskozite, cp, ortanca (aralık)	22	3,7 (2,11-8,01)
Artmış LDH	35	n=13 (%37,1)

Tablo 2. İlk tedavide rituksimab alan ve almayan hastalarda PFS, OS, TTNT ve tedavi yanıtlarının karşılaştırılması.

Parametre	İlk tedavide rituksimab		*p değeri*
	Evet	Hayır	
Toplam	**16**	**14**	
PFS, ay			[m]0,377
Ortalama ± SS	28,38 ± 31,23	37,00 ± 38,21	
Ortanca	10	20,5	
Aralık	2 - 81	2 - 117	
TTNT, ay			[m]0,294
Ortalama ± SS	34,06 ± 36,78	47,21 ± 39,95	
Ortanca	10,5	43,5	
Aralık	2 - 103	2 - 131	
OS, ay			[m]0,525
Ortalama ± SS	73,66 ± 44,34	85,61 ± 50,65	
Ortanca	72,4	70,4	
Aralık	8,6 - 164,7	20 - 159,5	
	n (%)	**n (%)**	
1.basamak tedavi yanıtı			
Tam yanıt oranı	2 (12,5)	0 (0)	[k]0,485
Majör yanıt oranı	7 (43,8)	5 (35,7)	[k]0,940
Genel yanıt oranı	9 (56,2)	10 (71,4)	[k]0,631

[k]Ki-Kare testi [m]Mann Whitney U test

Tablo 3. Hastalarda genel sağkalım süresine etki eden faktörler.

Parametre	Tüm hastalar		Tedavi alan hastalar	
	Çok değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	HR (%95 GA)	*p* değeri	HR (%95 GA)	*p* değeri
B semptomu		**0,002**		**<0,001**
Yok	1 (referans)		1 (referans)	
Var	10,24 (2,40-43,62)		17,33 (3,48-86,10)	
β2-mikroglobulin		**0,010**		**0,019**
<4000 ng/mL	1 (referans)		1 (referans)	
≥4000 ng/mL	4,24 (1,40-12,84)		3,83 (1,25-11,75)	

Cox regresyon analizi

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-233 Referans Numarası: 13

RELAPS REFRAKTER TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİDE DÜŞÜK DOZ VEMURAFANİB DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Tüylü hücreli lösemi (THL) CD20+ indolen B lenfoproliferatif malinite olup BRAF V600E kinaz aktive edici mutasyon patogenezde ana rol oynar. Oral BRAF inhibitörü vemurafenib ile relaps refrakter THL'de %91 olguda yanıt sağlanmış olup %35 olguda tam yanıt sağlanmıştır. Tek ajan vemurafanib tedavisi tamamlandıktan sonra ortanca relapsız sağ kalım 9 ay olarak bildirilmiş olduğundan vemurafanib tek ajan tedavisi sonrası kurtarma tedavisi ve vemurafanib kombinasyon tedavileri kullanıma girmiştir. Vemurafanib bazlı tedavi deneyimizi iki olguyla sunulacaktır.

Olgu 1: Güncel yaş 68 erkek Mart 2009'da yüksek ateş ve karında dolgunluk yakınmasıyla başvurmuş. Yapılan değerlendirmede masif splenomegali (longitudunal aksta 210 mm) ve ağır pansitopeni (lökosit: 1100/mm^3, nötrofil: 300/mm^3, Hgb:8 g/dl, trombosit:34000/mm^3) saptanmış. Kemik iliği biyopsisi ile THL tanısı almış. Kladribin 0.1 mg/kg 7 gün uygulanmış. Tedavi süresinde akciğer tüberkülozu gelişmiş ve tedavi edilmiş. Kladribin tedavisi 4.ayında yapılan kemik iliği biopsisinde tüylü hücreli lösemi hücresi saptanmamış. Tedavi tamamlandıktan 126 ay sonra pansitopeni (lökosit: 660/mm^3, nötrofil: 25/mm^3, Hgb:6.4 g/dl, trombosit: 9000/mm^3) ve masif splenomegali (longitudunal aksta 240 mm). Kemik iliği biopsisinde grade 3 retikülin lif artışının eşlik ettiği geniş yama interstisyel dağılımlı THL ile uyumlu infiltrasyon saptandı. Nötropenik ateş zemininde ağır pnömoni saptanan hastda performans durumu göz önüne alınarak pürin analog içerikli tedavi için uygun görülmedi. Perifer kan BRAF V600E mutasyonu pozitif saptanan hastaya tek ajan düşük doz vemurafanib 2x480 mg oral başlandı. Bu tedavinin 8.haftasında lökosit: 3220/mm^3, nötrofil: 2490/mm^3, Hgb:7.2 g/dl, trombosit:42000/mm^3 saptandı. Hastaya cladribin bazlı tedaviyle kalıcı yanıt sağlanması planlandı ancak hasta intensif tedaviyi red etti. Düşük doz vemurafanib ile devam edildi. Vemurafanib 10.ayda dalak palpe edilmedi ve lökosit: 5670/mm^3, nötrofil: 4090/mm^3, Hgb:11.4 g/dl, trombosit:138000/mm^3 saptandı. Vemurafanib kesildi ve tedavisiz izleme alındı. Vemurafanib kesilmesinden sonra 19.ayda hematolojik yanıt korunmakta olup dalak palpe edilmemektedir.

Olgu 2: Güncel yaş 61 erkek Mart 2015'de masif splenomegali (longitudunal aksta 200 mm) ve eşlik eden pansitopeni (lökosit: 5600/mm^3, nötrofil: 840/mm^3, Hgb:10 g/dl, trombosit:70000/mm^3) nedeniyle başvurmuş. Kemik iliği biyopsisi ile THL tanısı almış. Kladribin 0.1 mg/kg 7 gün uygulanmış. Kladribin sonrası 4.ay dalak boyutu normal lökosit: 4570/mm^3, nötrofil: 3000/mm^3, Hgb:14 g/dl, trombosit:150000/mm^3 saptanmış. Kemik iliği biopsisinde %7 CD20+ lenfoid hücre popülasyonu saptanmış. Kısmı yanıtlı kabul edilerek takibe alınmış. Tedavi sonrası 49. ay pansitopeni (lökosit: 2020/mm^3, nötrofil: 750/mm^3, Hgb:10 g/dl, trombosit: 70000/mm^3) ve splenomegali (longitudunal aksta 164 mm). Kemik iliği biopsisi THL relapsı ile uyumlu saptandı. Covid-19 pandemi döneminde nükleozid analoğu içerikli tedaviyi kabul etmedi. Perifer kan BRAF V600E mutasyonu pozitif saptanan hastaya tek ajan düşük doz vemurafanib 2x480 mg oral başlandı. Tedavinin 6.haftasında lökosit: 4350/mm^3, nötrofil: 2680/mm^3, Hgb:10.2 g/dl, trombosit:168000/mm^3 saptandı. Hastaya cladribin bazlı tedaviyle kalıcı yanıt sağlanması planlandı ancak hasta intensif tedaviyi red etti. Düşük doz vemurafanib ile devam edildi. Vemurafanib 10.ayda dalak palpe edilmedi ve lökosit: 5670/mm^3, nötrofil: 4090/mm^3, Hgb:11.4 g/dl, trombosit:138000/mm^3 saptandı. Vemurafanib kesildi ve tedavisiz izleme alındı. Vemurafanib kesilmesinden 13 ay sonra THL relapsı saptandı ve vemurafanib-rituksimab kombinasyonu uygulanması planlandı.

Tartışma: THL tedavisinde sınırlı süreli vemurafanib miyelotoksik olmayan cazip tedavi seçeneğidir. Litratürden farklı olarak olgularımızda düşük doz vemurafanib ile uzun süreli yanıt alınmış olup bu gözlemin ek çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: vemurafanib, tüylü hücreli lösemi

Pediatrik Akut Lösemiler

P-234 Referans Numarası: 229

ALL TEDAVİSİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN ATİPİK HÜS SENDROMU

Mert Uçar[1], Nihal Karadaş[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Can Balkan[1], Yeşim Aydınok[1], Kaan Kavaklı[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hemolitik üremik sendrom (HÜS); mikroanjiyopatik hemolitik anemi, bozulmuş böbrek fonksiyonları ve trombositopeninin bir arada bulunduğu klinik tablodur. Atipik HÜS'te temel mekanizma alternatif kompleman yolağının çeşitli nedenlere bağlı olarak aşırı yanıt oluşturmasıdır. Bu nedenler; kompleman faktörlerinin gen mutasyonu, ilaçlar, maligniteler, otoimmün hasstalıklar ve nadiren gebelik olabilmektedir. Literatürde kemoterapi tedavisi sürerken HÜS gelişen lösemi olguları bildirilmektedir. Burada, pre-B ALL tanısı konan ve kemoterapi protokolünün erken fazında aHÜS gelişen çocuk olgudan bahsedilmektedir.

Olgu Sunumu: 5 yaşında pre-B ALL tanılı kız olgu ALL-IC BFM2009 protokol IB tedavisi tamamlandıktan sonra febril nötropeniyle hastaneye yatışında tazobaktam-piperasilin ve amikasin tedavisi başlanan olgunun 7. gününde idrar çıkışında azalma ve hipertansiyon gelişti. İdrarda 8 RBC/hpf görülürken dismorfik eritrosit saptanmadı. Koagülasyon parametreleri normal, artmış LDH (796 U/L), üre (60 mg/dL) ve kreatinin (0.8 mg/dL) görüldü. İzlemde LDH düzeyinde artış ve replasmana dirençli anemi ve trombositopenisinin olması üzerine olguda intravasküler hemoliz düşünüldü. Periferik yaymada şiştositler, fragmante eritrositler ve belirgin retikülositoz saptandı. Hemoliz açısından bakılan direkt Coombs negatif, haptoglobulin seviyesi <10 mg/dL (N: 25-138 mg/dL) olarak saptandı. Protein/kreatinin oranı 20.6, 24 saatlik idrarda protein atılımı nefrotik düzeyde 296 mg/m2/sa görüldü. Ön planda malignite ilişkili aHÜS düşünüldü ve takibin 5.gününde üre ve kreatinin düzeyi tepe yaptıktan sonra kademeli olarak normal düzeylere geriledi (Tablo 1). Olgunun proteinürisi 4.gün pik yaptıktan sonra kademeli olarak geriledi ve 14.günden sonra nefrotik düzeyin altına indi (Tablo 2). Persistan proteinürinin olması ve olgunun kemoterapisinin devam etmesi nedeniyle olguya eculizumab verilmesine karar verildi. İkinci doz eculizumab sonrası olgunun proteinüri düzeyi normal seviyelere geriledi. Toplamda 32 doz eculizimab verilen olgunun kemoterapi protokolü tamamlandı ve hastada remisyon sağlandı. 2 yıldır remisyonda izlenmekte olan olguda rekürrens gözlenmedi.

Tartışma: Malignensi ilişkili HÜS çocukluk çağı lösemilerinin nadir komplikasyonlarından biridir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, aHÜS'ün lösemi tanısı öncesinde görülmesi ALL ve aHÜS'ün ortak genetik zeminde geliştiğini düşündürmektedir. Literatürde ALL tanısı aldıktan sonra HÜS gelişen 7 olgu mevcuttur. Bu olguların biri hariç (Chandra ve ark.) tümünde HÜS, idame döneminde 6-MP tedavisi aldıktan sonra görülmüştür. Olgumuz da benzer şekilde protokol IB sırasında 6-MP kullanmıştır. Eculizumab, C5a karşı üretilen monoklonal antikor yapısında ilaçtır ve kompleman aktivasyonunu engelleyerek etki etmektedir. Literatürde aHÜS gelişen ALL olgularında kullanıldığı bilinmekle birlikte, kemoterapi protokolünün erken döneminde aHÜS gelişen bir olguda bilindiği kadarıyla ilk defa kullanılmıştır.

Anahtar kelimeler: Lösemi, hemolitik üremik sendrom

Kaynaklar

Dixon BP, Gruppo RA. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Pediatr Clin North Am 2018;65(3):509–25.

Turudic D, Milosevic D, Bilic K, Prohászka Z, Bilic E. A Limited Course of Eculizumab in a Child with the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Pre-B Acute Lymphoblastic Leukemia on Maintenance Therapy: Case Report and Literature Review. J Clin Med. 2022;11(10).

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-235 Referans Numarası: 589

TEMOZOLOMİD İLİŞKİLİ APLASTİK ANEMİ: OLGU SUNUMU

Zeynep Tuğba Güven[1], Muzaffer Keklik[1], Celalettin Eroğlu[2], Özlem Canöz[3]

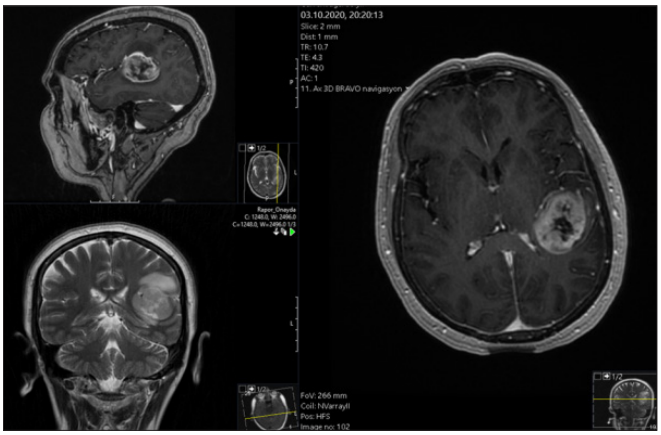
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi,kayseri
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, Kayseri

Giriş: Temozolomid (TMZ), yetişkinlerde en sık görülen birincil beyin kanseri olan glioblastoma multiforme (GBM) tedavisinde kullanılan bir alkilleyici ajandır. TMZ güvenli bir ilaç olmasına rağmen, aplastik anemi (AA) dahil olmak üzere ciddi hematolojik toksisiteler nadiren bildirilmiştir. Burada temozolomid ilişkili bir aplastik anemi olgusunu sunmayı amaçladık.

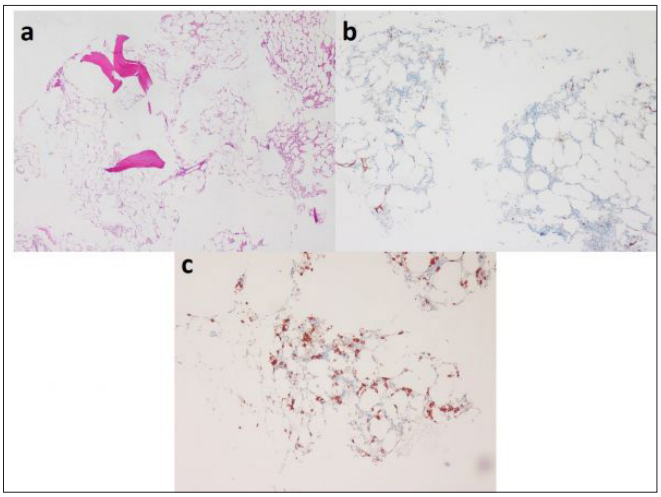
Olgu sunumu: 59 yaşında kadın hasta 5-6 saat süren baş ağrısı ve konuşamama şikayeti ile beyin cerrahisine başvurdu. Beyin bilgisayarlı tomografisinde, sağ temporal lobda kistik ve nekrotik bileşenleri olan bir kitle mevcuttu. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olası bir GBM görüldü (Şekil 1) ve hastaya rutin uygulama olarak deksametazon ve levetirasetam başlandı. Ardından, sağ temporal beyin lezyonunun çıkarılması için sağ kraniyotomi uygulandı. Eksize edilen kitlenin histopatolojik incelemesinde hemoraji alanları ve palizat nekrozu olan neoplastik pleomorfik astrositler saptandı ve GBM tanısı konuldu. Patoloji GBM tanısını doğruladı (WHO derece IV).Hastanın tedavisi günde bir kez TMZ 75 mg/m2 ve eş zamanlı radyasyon tedavisi (haftada beş gün 30 fraksiyon 2 Gray (Gy)) olarak planlandı. Tedavi sırasında haftalık tam kan sayımı kontrol edildi. 17 seans radyoterapi ve 22 gün temozolomid aldı.TMZ'nin başlangıç dozunu takip eden 22. günde epistaksis ile acil servise başvurdu. Tam kan sayımında hemoglobin 9,5 g/dL (aralık: 12-16), lökosit (WBC) 0,94 x10^9/L (aralık: 4,0–11,0), mutlak nötrofil sayısı 0,4 x10^9/L (aralık: 2,2–4,8), trombosit sayısı 7 x10^9/L (aralık: 130–400) olarak görüldü. Serum biyokimyası ve pıhtılaşma testleri ve tiroid uyarıcı hormon normal sınırlardaydı. Periferik yayma da hemogram sonuçlarıyla aynıydı ve atipik hücre yoktu. Hematoloji bölümüne yatırılarak destek tedavi ve Granülosit-Koloni Stimulan Faktör (G-CSF) verildi. Temozolomid kesildi. Pansitopeni etiyolojisi ile ilgili olarak immünolojik ve enfeksiyöz etkenler ve paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) testleri negatif bulundu. Ayrıca serum vitamin B12, Folik asit normaldi. Devam eden pansitopeni nedeniyle kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği hücreselliği %2-3 olarak bulundu. Miyeloid olgunlaşma önemli ölçüde azaldı veya yoktu ve megakaryopoez de azaldı. Kemik iliği biyopsisi hiposellüler olarak değerlendirildi. (x40, hematoksilen eozin (HE)) (Şekil 2a), CD34 immunostain (x100, Immunoperoxidase) (Şekil 2b). Ayrıca CD138 boyaması plazma hücrelerinde (x100 İmmünoperoksidaz) nispi artış gösterdi (Şekil 2c). Bu bulgular aplastik anemiyi destekler nitelikteydi. Pansitopeni, son TMZ dozundan sonra 35 günden fazla devam ettiğinden, TMZ ile indüklenen AA'ya bağlandı. Naranjo Algoritması, temozolomid kaynaklı aplastik anemi olasılığını tanımlamak için kullanıldı; ve hesaplanan puan 7 puandı (olası Advers İlaç Reaksiyonu). Ardından hastaya oral trombopoietin agonisti eltrombopag verildi ve G-CSF enjeksiyonları ve trombosit transfüzyon desteğine devam edildi. Daha sonra trombosit sayıları artmaya devam etti ve trombosit transfüzyonları tarafından desteklenmeyen 50-60 x109/L aralığındaydı. Ancak hasta GBM progresyonu nedeniyle öldü.

Tartışma: TMZ'ye bağlı AA'nın erken teşhisi ve tedavisi çok önemlidir. Temozolomid kullanan hastalarda düzenli tam kan sayımı yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: glioblastoma multiforme; temozolomid; aplastik anemi



Resim 1.



Resim 2.

Erişkin Akut Lösemiler

P-236 Referans Numarası: 230

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE VENETOKLAKS: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğcan Alp Kırkızlar[1], Aytuğ Umut[2], Hüseyin İflazoğlu[2], Ufuk Demirci[1], Onur Kırkızlar[1], Elif Ümit[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML) erişkinde en sık görülen akut lösemi tipi olup ortanca görülme yaşı 68'dir. İleri yaş grubunda eşlik eden komorbiditeler, hastalığın heterojen bir yapıda olması ve standart yoğun kemoterapi rejimlerinin toksisiteleri tedavi kararı ve sürecini güçleştirmektedir. Standart yoğun kemoterapiye uygun olmayan, kırılgan ve ileri yaş hasta grubunda hipometilleyici ajanlar (HMA) ve düşük doz sitarabin (ARA-C) standart tedavi haline gelmişken oral selektif ve potent BCL-2 inhibitörü olan venetoklaksın AML sahasına katılmasıyla hastalığın sonlanımını daha da iyileştirmiş ve yeni standart yaklaşım haline gelmiştir.

Materyal-Metod: Çalışmaya Ekim 2019- Aralık 2021 tarihleri arasında AML ve granülositik sarkom tanısı ile venetoklaks tedavisi başlanmış hastalar dahil edildi.

Sonuçlar: AML ve granülositik sarkom tanılı 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Granülositik sarkom tanılı 1 hastanın kemik iliğinde tutulum olmayıp damak lokalizasyonundaki kitlede blastik tutulum mevcuttu. 24 AML tanılı

hastanın 2'si displazi ilişkili değişiklikler gösteren AML, 1'i myelodisplastik sendromdan transforme, 1'i de myelofibrozisten transforme AML idi. Hastaların ortalama yaşı 69.40 (±8.61), median 70 idi. 15 hasta (%60) erkek, 10'i (%40) kadındı. Toplam 131 kurs (1-22 kurs) uygulanmış olup ortalama kurs sayısı 5.24 (±5.98), median 3 idi. Tedavi başlangıcında median blast yüzdesi %50 idi. Hastalara farklı kombinasyonlarla farklı sıralarda venetoklaks uygulandı. 16 hasta 1. sırada, 4 hasta nüks sonrası 1. sırada, 3 hasta 3+7 (daunorubisin, ARA-C) sonrası idame olarak, 2 hasta (biri 3+7, biri azasitidin) refrakter hastalık durumunda 2. sırada venetoklaks kombinasyonu aldı. 17 hastaya azasitidin kombinasyonuyla toplam 113 kurs, 1 hastaya düşük doz ARA-C kombinasyonuyla 5 kurs, 1 hastaya FLAG (fludarabin, ARA-C) rejimi ile 1 kurs, 6 hastaya decitabin kombinasyonuyla toplam 12 kurs venetoklaks uygulandı(Şekil 1). Decitabin ile kombinasyon kullanan 2 hastaya öncesinde birer kurs azasitidin ile kombinasyon uygulandı ve P53 patojenik varyant saptanması üzerine decitabine geçilmiştir. Venetoklaks pozolojisi Şekil 2'de gösterilmiştir. Tedavi doz/gün değişikliği ve tedaviye ara verme nedenleri enfeksiyon (%36), sitopeni (%32), akut böbrek yetmezliği, diyare, cilt döküntüsü şeklindeydi (Şekil 3). Tedavi cevabı değerlendirmesinin genellikle 1. ila 4. kurs arasında yapıldığı görüldü. 6 hasta cevaplı olarak halen tedaviye devam etmekte, 4 hasta tedaviye cevapsızlık nedeniyle tedavi değişikliğine gitmiş olup, 3 hastada tedaviye devamsızlık, 10 hasta hayatını kaybetti, 2 hasta da cevaplı olup allojeneik nakle yönlendiridi. Tedaviye cevap oranı %32 (8 hasta) olarak saptandı (Şekil 4). Tedaviye cevaplı kabul edilen hastaların DNMT3A, FLT3, IDH2, RUNX1, MPL, NRAS, NPM1, TET-2, ASXL1 mutasyonlarına sahip olduğu görüldü. Hastaların NGS dağılımları Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tartışma: Venetoklaks, HMA ve kemoterapiyle kullanımında sinerjistik etkiyle AML'nin 1. sıra ve kurtarma tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Ancak venetoklaks temelli rejimlerin idame kullanımlarında myelosupresyon ve enfeksiyon riskinin azaltılması yönünden doz optimizasyonuna ihtiyaç vardır.

Merkezimizin sonuçlarına bakıldığında ülkemizde yapılmış olan 60 hastalık (%10'u yüksek riskli MDS) çoklu merkez çalışmasına benzer demografik özellik ve yanıt oranları ve enfeksiyonun en sık non-hematolojik yan etki olduğu görüldü. Tedavi cevabı, cevabın derinliği ve toplam sağkalım üzerine olumlu etkiler gösterilmiş olsa da venetoklaksın sitopeni ve febril nötropeni gibi toksisiteleri ile karşılaşılmakta ve karaciğer ve böbrek yetmezlikleri ve ilaç etkileşimleri yönünden doz ayarlamaları gerekmektedir. Bu nedenle tedavi cevabı değerlendirilmesinin yanında hastalarda gelişen toksisiteler nedeniyle venetoklaks doz optimizasyonu için hastaların klinik ve laboratuvar temelli olarak dinamik olarak yönetimi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi, venetoklaks, tedavi cevabı, yan etki

Kaynaklar

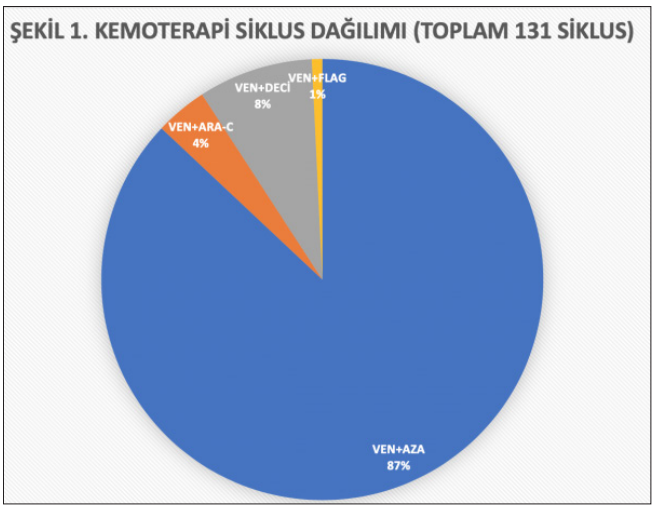
DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019;133: 7–17.

Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, et al. Venetoclax as monotherapy and in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine in relapsed and treatment refractory acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2020;105:2659–2663.

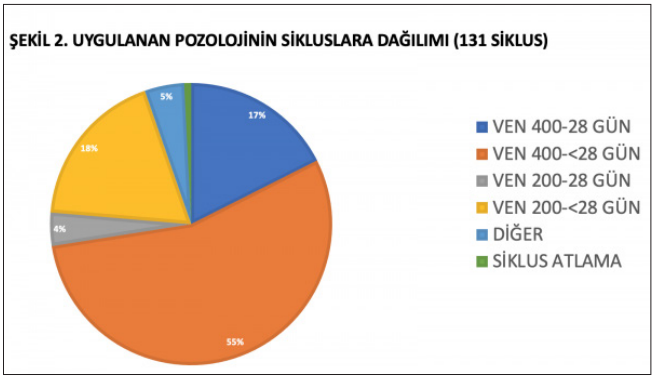
Shahswar R, Beutel G, Klement P, et al. FLA-Ida salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIda) in patients with relapsed/refractory acute leukaemia. Br J Haematol. 2020;188: e11–e15.

Maiti A, Konopleva MY. How we incorporate venetoclax in treatment regimens for acute myeloid leukemia. Cancer J. 2022: 28(1); 2-13.

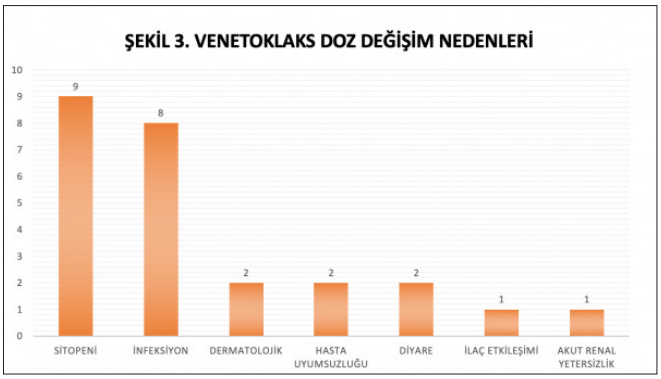
Gemici Aİ, Ozkalemkas F, Dogu MH et al. A real-life Turkish expreince of venetoclax treatment in high risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. 2021;21(8): E686-692.



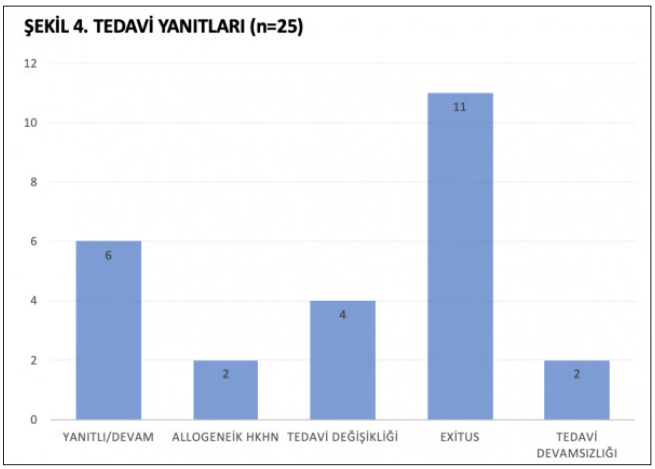
Şekil 1. Kombinasyon/siklıs dağılımı



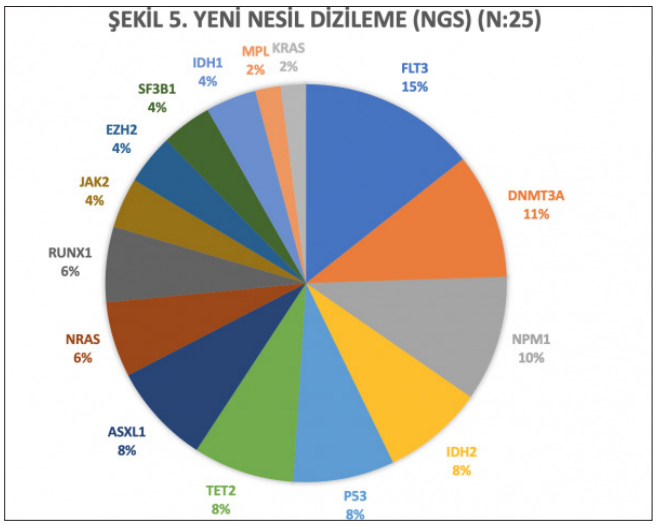
Şekil 2. Pozoloji dağılımı



Şekil 3. Değişiklik nedenleri



Şekil 4. Sonlanım



Şekil 5. Yeni nesil dizileme dağılımı

Pediatrik Akut Lösemiler

P-237 Referans Numarası: 432

PREKÜRSÖR T-HÜCRELİ LENFOMA İLE AKUT MİYELOBLASTİK LÖSEMİ BİRLİKTELİĞİ

Çetin Timur[1], Bilge Atlı[1], Suat Hilal Ak[1], Nevin Yalman[1], Mustafa Asım Yörük[1], Tülay Zengin Kinet[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid Lösemi miyeloid, lenfoma ise lenfoid kök hücrelerden kaynaklanır. Kombine miyeloid lösemi ve non-Hodgkin lenfoma (NHL), eş zamanlı olarak nadiren aynı hastada görülebilir. Bu rapor, hem akut miyeloid lösemi (AML) hem de periferik prekürsör T hücreli lenfoma tanısı alan 7 yaşındaki hastanın 15 yıllık takibine aittir.

Olgu: Hasta 24.01.2008 de sol inguinal bölgede saptanan lenf bezi eksizyonel biopsisinde prekürsör T hücreli lenfoblastik lenfoma ve Ancak kemik iliği incelemesinde Akut miyeloblastik lösemi (AML; %70 blast) tanısı almış olan hastadır. Hasta o tarihte AML BFM 2004 protokolüne uygun olarak tedavi edildi.

Tam remisyonda izlenen hasta yaklaşık 10 yıl sonra ilk bulgularına benzer şekilde sağda daha belirgin olmak üzere lenfadenopatilerle (en büyüğü 2 x 2 cm olan) başvurdu. Biopside (06.09.2018) 10 yıl öncekine benzer şekilde prekürsör T-hücreli lenfoma tanısı aldı MPO: negatif, TdT: pozitif, CD7 ve CD2 pozitif, CD3 ; zayıf pozitif, Ki:67 proliferasyon indeksi: %80 idi.

Kemik iliği aspirasyon; (12.09.2018) hafif hiposellüler kemik iliği; Myeloid ve eritroid hafif hipo aktif. Araştırılan alanlarda atipik hücre (myeloblast: %12) mevcut. Az sayıda megakaryosit gözlendi. Tanı: Relaps AML.

İmmünfenotip; CD45-SS grafiğinde blast %33, lenfosit %13, granülosit: %29, Monosit;%4, CD 45(-) hücreler %11 oranındadır. FS-SS grafisine aktarıldığında blast bölgesinde MPO ve CD117 ekspresyonlarının yanı sıra CD5, CD7 ve TdT ekspresyonlarıda mevcuttur. Bulgular TdT ekspresyonları gösteren AML ile uyumludur. Bu vakalarda T hücre ekspresyonları tanımlanmaktadır.

EBV IgG: Pozitif, EBV IgM: Negatif, CMV IgG: Pozitif, CMV IgM: Negatif

Genetik testler ; negatif saptanmıştır.

PET-BT; Tüm vücutta primer hastalığın tutulumu lehine değerlendirilen hipermetabolik lenfadenopatiler izlendi

Hastaya Relaps AML tedavisi (2 blok İDA-FLAG) ile remisyona sokulduktan sonra tam uyumlu kardeşten 24/01/2019 tarihinde allogenik kök hücre nakli yapıldı. Takibinde sorun olmadı. Halen GD iyi tam remisyonda olan hastadır.

Sonuç: Literatürde; çocuk yaşlarda T hücreli lenfoma ile akut miyeloblastik lösemi birlikteliği bilinen bir durum değildir. Kemik iliğinde CD117 ve MPO pozitifliği ile relaps AML ve inguinal bölge lenfadenopati biopisi ile relaps prekürsör t hücreli lenfoma tanılı hastaya İDA-FLAG protokolü başlandı. 2 kür tedavi sonrası remisyon elde edilen hastaya tam uyumlu kardeşten kök hücre nakli yapıldı.

İnfiltratif hastalık olan Akut miyeloid löseminin oluşturduğu lenfadenopatide t hücreli lenfoblastik lenfomayı taklit ettiği söylenebilir (1).

Hastamızın serolojik tetkiklerinde EBV IgG pozitif, IgM negatif olarak saptanmıştı.

Lösemi olgularında periferik kanda blast görülemeyebileceğinden ve periferik kandaki blastların morfolojisi kemik iliğindekilerden farklı olabileceğinden AML tanısı için kemik iliği örneklemesi altın standart olduğu bilinmektedir. Hastamızda da lenf bezi biopsileri bu gözle incelenmiştir. Vaka literatürde oldukça nadir görülen olgu olduğu, bu durumdaki olgular için çeşitli araştırmalar yapılabilecği göz önüne alınarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Akut miyloblastik lösemi, non hodgkin lenfoma, lenfadenopati

Kaynaklar

1- Keyu Liu 1, Fengling Zhou2, Zexian Fu3, Junping Yin 1, Wei Li4, Coexistence of T-cell lymphoblastic lymphoma and acute myeloid leukemia mimicking acute lymphocytic leukemia. Letter to editor, Indian Journal of Patology and microbiology. 2018; 3: 464—467.

2- Tokuhira M, Hanzawa K, Watanabe R, Sekiguchi Y, Nemoto T, Toyozumi Y, et al. Co-existence of acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia and Epstein–Barr virusassociated T-cell lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis: A case report. J Hematol Oncol 2009;2:27.

3- 2 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO) Br J Haematol 1991;78:325-9.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-238 Referans Numarası: 591

SAĞLIKLI DONÖRLERDE 4 GÜN GRANÜLOSİT KOLONİ UYARICI FAKTÖR UYGULAMASI YETERLİ KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU SAĞLAR, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Orhan Kemal Yücel[1], Ece Vural[1], Nurcan Alhan[1], Sertaç Vurgun[1], Ünal Ataş[1], Mustafa Serkan Alemdar[2], Mustafa Karaca[2], Utku Iltar[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Giriş: Periferik kan kök hücreleri, allo-HSCT yaparken kök hücre kaynağı olarak önemli bir seçenektir. Prosedür, sağlıklı donörde rekombinant granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF) kullanılmasına ve ardından aferez yoluyla kök hücrelerin toplanmasına dayanır. G-CSF uygulamasının süresi hakkında bir fikir birliği yoktur ve nakil merkezleri genellikle 4-6 gün kullanır. Yüksek doz G-CSF uygulamasının kemik ağrısı, bulantı, gece terlemesi, halsizlik gibi çeşitli yan etkileri vardır ve nadiren dalak rüptürü ve kalp problemleri gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca aferez hipokalsemiye, vazovagal reaksiyonlara, trombositopeniye neden olabilir. Aslında bu işlemin sağlıklı donörler için risklerini azaltmak en kısa G-CSF kullanım süresi ve minimum aferez sayısı ile mümkündür.

Metot: Eylül 2020 ile Temmuz 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde periferik kök hücre bağışçısı ardışık 77 sağlıklı donör geriye dönük incelendi. Donörlere, G-CSF 2x5mcg/kg/gün başlandı, 4. gün (8. doz sonrası) periferik kanda CD34+ kök hücre sayısı ≥15/µl olanlar afereze alındı. Yeterli miktarda hücre (≥4x10^6/kg) toplandı ise işlem sonlandırılırken, yeterli toplanmayanlara 5. günde aynı işlem uygulandı.

Bulgular: Donörlerin 47'si (%61) erkek, 30'u (%39) kadındı. Medyan yaş 35 (15-68) idi. Medyan beden kitle indeksi (BKI) 25.9 kg/m^2 (19.9-38.2) idi. Donörlerin 4. gün medyan Hb düzeyi 14.3 gr/dl (10.3-17.2), medyan lökosit sayısı 62460/mm^3(29520-84750), medyan nötrofil sayısı 51950/mm^3 (24340-71750), medyan trombosit sayısı 219000/mm^3 (109000-474000) olarak saptandı. 4. gün medyan CD34+ periferik kök hücre sayısı 92/µl (18-187). Donörlerin tamamı 4 gün (8 doz) G-CSF uygulaması sonrası aferez işlemine alındı (periferik kan CD34+ kök hücre sayısı ≥15/µl). 69 donörden (%89.6) tek seansta yeterli miktarda hücre (≥4x10^6/kg) toplanırken, 8 donör (%10.4) ise 2. seans (5. gün) aferez işlemine ihtiyac duydu ve 2 seans toplamında yeterli kök hücre (≥4x10^6/kg) toplandığı saptandı. Aferez islemi sonrası toplanan medyan periferik kök hücre sayısı 6.78x10^6/kg (4-26.37) idi. (Tablo 1).

Sonuç: 4 gün G-CSF uygulaması ve 4. gün aferez işlemi donörlerin büyük çoğunluğunda yeterli kök hücre mobilizasyonu sağlamaktadır. Bu çalışmanın daha fazla sayıda aferez ve daha uzun süre G-CSF kullanımının önüne geçmesine katkı sağlamasını diliyor, daha çok hastanın yer aldığı çok merkezli çalısmalar ile doğrulanmasını bekliyoruz.

Anahtar kelimeler: Mobilizasyon, Sağlıklı Donör, G-CSF, Allo-HSCT

Tablo 1. Donör ve mobilizasyon özellikleri

Özellikler	*N(total)=87*
Erkek/Kadın, n (%)	47(61)/30(39)
Yaş, medyan (min-max), n (%)	35 (15-68)
Beden kitle indeksi (BKI) (kg/m^2), medyan (min-max)	25.9 (19.9-38.2)
4. gün Hb düzeyi (gr/dl), medyan (min-max)	14.3 (10.3-17.2)
4. gün lökosit sayısı, medyan (min-max)	62460/mm^3 (29520-84750)
4. gün nötrofil sayısı, medyan (min-max)	51950/mm^3 (24340-71750)
4. gün trombosit sayısı, medyan (min-max)	219000/mm^3 (109000-474000)
Aferez sayısı, 1 seans/2 seans, n (%)	69 (%89.6)/8 (10.4)
Periferik kök hücre sayısı, medyan (min-max)	6.78x10^6/kg (4-26.37)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-239 Referans Numarası: 593

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU İLE KOMPLİKE VE TEDAVİYE DİRENÇLİ LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS OLGUSU

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt Kaya[2], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Abdülkadir Erçalışkan[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Damla Ortaboz[2], Eda Nuhoğlu Kantarcı[2], Deniz Özmen[2], Tuğrul Elverdi[2], Uğur Uygunoğlu[3], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Şeniz Öngören[2], Zafer Başlar[2], Muhlis Cem Ar[2]

[1]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul
[3]İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş: Lenfomatoid granülomatozis (LG); EBV ilişkili ekstranodal B hücreli bir lenfoproliferatif hastalıktır. Histopatolojik triadı: nodüler polimorfik lenfoid infiltratlar, damar duvarında transmural lenfositik infiltrasyon (angiitis) ve santral nekrozlu lenfoid nodüllerdir (granülomatozis). Genellikle immun suprese kişilerde görülmektedir. Akciğer en çok tutulan organdır (%80) [1]. Sistemik infiltrasyonla karakterize olguların %30'unda MSS tutulumu görülebilir. MSS'nin etkilendiği olgularda semptomatoloji geniş olup; hastaların yaklaşık yarısında baş ağrısı görülür [2].

Amaç: Kliniği ve radyolojisi özgün olmayan LG'nin, nadir olması ve geniş ayırıcı tanı yelpazesi nedeniyle teşhis ve tedavisi zorlayıcı olmaktadır. MSS tutulumu ile giden ve tedaviye dirençli bir olgu üzerinden farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

Vaka: Kronik hastalık öyküsü olmayan 40 yaş erkek hasta; her iki alt ekstremitede güç kaybı ve uyuşuklukla başvurdu. Görüntülemelerde C7-T7 vertebralar boyunca intramedüller noktasal metastazlar, sağ akciğerde 2.5 cm ve sol akciğerde 7.5 cm çapında kaviter nodüler lezyonlar saptandı. LAP ve organomegaliye rastlanmadı. Konstitüsyonel semptomları yoktu. BOS sitolojisinde özellik görülmezken EBV DNA(-) sonuçlandı. Akciğerdeki lezyonun biyopsisinde T hücre zemininde yerleşen EBV-LMP-1(+) polimorfik B hücre infiltrasyonları, koagülasyon nekrozu ve anjiodekstrüktif damar lezyonları görülmesi üzerine Grade 3 LG tanısı konuldu. Dört kurs steroid ve rituksimab tedavisi sonrası kas gücünde artış görüldü. Bir yıllık takip sonrası semptomların tekrarlaması üzerine yapılan görüntülemelerde paraspinal ve uyluk bölge kaslarında kontrastlanma dikkati çekti. Kas biyopsisi tanısal değildi ancak PET/BT'de artmış tutulum görülmesi üzerine nüks olarak değerlendirilip 6 kurs R-CHOP uygulandı. PET/BT'de tekrar progresyon görülmesine rağmen, şikâyetlerin gerilemesi nedeniyle tedavisiz takibe alındı. Bir yıl sonrasında ise regresyon görüldü.

Üç yıllık takip sonrasında olgu desteksiz yürüyememe, bacaklarda his kaybı, inkontinans ve B semptomları ile başvurdu. Beyin sapı ve tüm vücut kas planlarında yeni kontrast tutulumları gelişen vaka, konus medullaris sendromu olarak değerlendirildi. Paraneoplastik antikorları negatif saptandı. Avasküler femur nekrozu gelişmiş olan olguda steroid uygun görülmedi ve rituksimab+ibrutinible tedaviye karar verildi. Makroskopik hematüri gelişmesi üzerine ibrutinib kesildi. Sağ kalımı 12 yıla ulaşan hasta, rituksimab idamesi altında iki yıldır stabil izlenmektedir.

Sonuç: Sinir sistemi tutulumlu sistemik LG hastalarının prognozu; izole MSS tutulumu olan olgulardan daha kötü seyreder[2]. MSS tutulumu ile giden vakalarda radyolojik olarak perivasküler diffüz punktat/lineer kontrastlanma dikkati çekerken, izole MSS LG olgularında daha çok ödemin eşlik ettiği kitle imajı görülmektedir[2]. Bu bulgular hastalığa özgü olmayıp vaskülit, gliom, ensefalomyelit, nörosarkoidoz ve enfeksiyonlardan da en çok tüberkülozda görülebilmektedir.

Tedavide kortikosteroid, interferon alfa-2b, radyoterapi, konvansiyonel kemoterapötik ajanlar ve kök hücre nakli uygulanmaktadır. Sistemik LG'de ortalama sağ kalım iki yılın altında bildirilmiştir ancak MSS tutulumu da mevcutsa süreç daha hızlı ve kötü ilerlemektedir. Rituksimabın kan beyin bariyeri geçişi kısıtlı olsa da, bizim olgumuzda olduğu gibi, MSS tutulumu olmasına rağmen sağkalımı üç yılın üzerinde giden sistemik LG olguları bildirilmiştir[3].

Tartışma: LG nadir bir hastalık olmasına rağmen, sistemik tedavi gerektirmesi ve kötü gidişatı nedeniyle ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir. Sağ kalımın kısa olmasının nedenlerinden biri olarak tanının gecikmesi belirtilmiş olup, biyopsinin hastalığın erken döneminde yapılması önerilmektedir[4]. Radyolojik özellikleri benzeyen primer vaskülitlerden, histopatolojik olarak anjiodekstrüksiyon ve damar duvarında fibrinoid nekroz olmaması ile ayrılabilmektedir. Diğer granülomatöz patolojilerden ayırımında EBER ve EBV-PCR bakmak önemlidir.

Anahtar kelimeler: Lenfomatoid Granülomatozis, Rituksimab, Merkezi Sinir Sistemi

Kaynaklar

1) Xiang Y, Liu C, Xue Y, Li S, Sui Y, Li J, Sun Q and Liu X (2020) Primary Central Nervous System Lymphomatoid Granulomatosis: Systemic Review. Front. Neurol. 11:901. doi: 10.3389/fneur.2020.00901

2) Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, et al. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: report of four cases and literature review. J Neurooncol 94: 235-242, 2009.

3) Zaidi A, Kampalath B, Peltier WL, Vesole DH. Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoid granulomatosis with rituximab. Leuk Lymphoma. 2004;45(4):777-780. doi:10.1080/10428190310001625854

4) Kano Y, Kodaira M, Ushiki A, et al. The Complete Remission of Acquired Immunodeficiency Syndrome-associated Isolated Central Nervous System Lymphomatoid Granulomatosis: A Case Report and Review of the Literature. Intern Med. 2017;56(18):2497-2501. doi:10.2169/internalmedicine.8776-16

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-240 Referans Numarası: 231

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLERDE DOĞRUDAN ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLAN (DOAK) KULLANIMI; SİSTEMATİK DERLEME

Mehmet Baysal[1], Meltem Bayrak[2], Ahmet Emre Eşkazan[3]

[1]Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi,hematoloji Bölümü, Bursa
[2]Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,çanakkale
[3]İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Myeloproliferatif neoplaziler (MPN) hematopoietik kök hücreden kaynaklanan bir grup klonal kök hücre bozukluklarıdır. Epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizler MPN'lerde artmış tromboz yükü ve insidansını ortaya koymaktadır. MPN hastalarındaki trombozların yönetiminde K vitamini antagonistleri (KVA) kullanılmaktadır. Son yıllarda doğrudan etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar), pulmoner emboli (PE) ve venöz tromboemboli (VTE) tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmış ve kanser ile ilişkili tromboz tedavisinde etkili olduğunu çalışmalar ile kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda elde edilen verilerin benimsenmesiyle MPN hastalarında DOAK kullanımı artmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalarla elde edilen güçlü kanıtlara dayalı veriler azdır. Bu çalışmada, MPN'lerde DOAK 'ların kullanımına ilişkin verileri sistematik olarak gözden geçirdik. Artmış tromboz ve kanama riski ile giden MPN'lerde DOAK kullanımının etkinliğini değerlendirmek ve bakış açısını vurgulamak için mevcut klinik verileri tartışmayı amaçladık.

Yöntem: MPN'lerde DOAK'ların kullanımıyla ilgili çalışmaları bulmak için PubMed ve Google Scholar veri tabanlarında Temmuz 2022 tarihi itibariyle literatür taraması gerçekleştirdik. Çalışmalardan DOAK'ların hangi endikasyonlarla kullanıldığı, DOAK kullanım süresi, MPN tipleri, hangi

DOAK'ın kullanıldığı, DOAK sonrasında gelişen tromboz veya kanama olay sıklıkları irdelendi.

Sonuçlar: Konuyla alakasız görünen ve birbirinin aynı olan çalışmaları çıkardıktan sonra 944 MPN hastasını içeren 11 makaleyi çalışmamıza dahil ettik. İki çalışmada DOAK kullanan MPN hastaları KVA kullanan hastalar ile karşılaştırılmıştı. Hunerbain ve ark. çalışmasında 45 hastanın KVA, 26 hastanın DOAK kullandığı bildirilmişti. KVA grubunda 22 tromboz meydana gelirken (%48,8) ve DOAK grubunda dört tromboz atağı (%15,4) izlenmekteydi. Federov ve ark.'larının yaptığı başka bir analizde, DOAK (n=19) veya KVA (n=11) ile tedavi edilen 30 hastanın verileri değerlendirilmişti. Her iki grupta da birer adet tekrarlayan tromboz vardı. Diğer dokuz çalışma DOAK kullanan MPN hastalarını irdelenmişti. Çalışmalarda JAK2 mutasyonuna sahip 699 hasta mevcut iken, 66 hastada CALR mutasyonu 23 hastada MPL mutasyonunun olduğu gözlemlendi. Kırk dokuz hasta üç ana mutasyon (*triple*) negatif olarak değerlendirilirken; 107 hastanın mutasyon durumu belirtilmemiştir. DOAK kullanımına başlama nedeni hastaların %55,8'inde (527 hasta) VTE olup, %44,3 'ünde (n=390) AF, %2,8'inde (n=26) arteriyal tromboz olarak belirtilmişti. Kullanılan DOAK tipi değerlendirildiğinde ise, 399 hastanın rivaroksaban kullandığı, 374 hastanın apiksaban kullandığı, 76 hastanın dabigatran kullandığı, 68 hastanın edoksaban kullandığı, 27 hastada ise kullanılan DOAK tipinin belirtilmediği gözlemlenmiştir (Tablo 1).

Tartışma: MPN'lerde tromboz gelişimi endotel hücrelerinin aktivasyonu, myeloid hücrelerinin artışı, MPN'nin sebep olduğu inflamatuvar ortam, MPN'ye neden olan ana mutasyonun varlığı gibi karmaşık mekanizmalar sonucunda meydana gelmektedir. Bunların yanında hastanın yaşı, kardiyovasküler hastalık riski ve tromboz geçirme öyküsü gibi ek risk faktörleri de tromboz gelişimine katkı sağlamaktadır. Tedavi süresi; tromboz tipi, yeri ve hastanın bireysel risk faktörlerine göre değişmekle birlikte KVA tedavide esas olarak yer almaktadır. Bu bağlamda, KVA'lardan daha az ilaç etkileşimine sahip olmaları, rutin INR takibi gerektirmemeleri ve geriye dönük analizlerde nispeten benzer kanama olaylarına neden olmaları DOAK'ların avantajları olarak sayılabilir. Gözlemsel ve geriye dönük çalışmalar KVA ile benzer etkinlik ve güvenlik verileri ortaya koymaktadır. MPN'lerde DOAK kullanımı ile ilgili daha fazla hasta ve daha uzun takip süresi içeren ileriye dönük olarak tasarlanmış çalışmalar ile yüksek kaliteli veriler elde edene kadar tedavide bireyselleştirilmiş bir yaklaşım uygulamak uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: Miyeloproliferatif neoplazmalar, Doğrudan etkili oral antikoagülanlar, Tromboz, Kanama

Tablo 1. MPN'de DOAK Kullanımını Gösteren Çalışmaların Klinik Verileri

Yazar ve yayım yılı	*Hasta sayısı, n*	*MPN tipi, n (%)*	*Mutasyon tipi, n (%)*	*DOAK başlama nedeni, n (%)*	*DOAK tipi, n (%)*	*DOAK kullanım süresi, medyan (aralık)*	*DOAK kullanımı sonrası tromboz veya hemorajik olaylar, n (%)*
Ianotto ve ark. 2017	25	PV 8 (32) ET 17 (68)	JAK2 18 (72) CALR 3 (12) MPL 2 (8) Triple negatif 2 (8)	VTE 8 (32) AF13 52) İnme 4 (16)	Rivaroksaban 16 (64) Apiksaban 9 (36)	2.1 yıl (0,12–4,3 yıl).	Tromboz 1 (8) Majör kanama 3 (12) Minor kanama 2 (8)
Deloughery ve ark. 2018	19	PV 9 (47,3) ET 3 (15.7) MF 2 (10.5) MPN U 2 (10,5) KML 2 (10.5)	Belirtilmemiş	VTE 11 (57,8) ATE 2 (10.5) AF 6 (31.6)	Rivaroksaban 12 (60) Apiksaban 6 (30) Dabigatran 2 (10	241.5 gün (13-1879	Tromboz 1 (5.2) Majör kanama 1 (5.2)
Raso ve ark. 2019	20	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	VTE 14 (70) AF 6 (30)	Rivaroksaban 6 (30) Apiksaban 3 (15) Edoksaban 4 (20) Dabigatran 5 (25)	Belirtilmemiş	Tromboz 2 (10) Kanama 3 (15)
Schoenbeck ve ark..2019	22	PV 5 (22,7) ET 9 (40.9) MF 7 (31.8) MPN-U 1 (4,5)	JAK2 19 (86.3) CALR 3 (13.6)	Tromboz 15 (68.1) AF 7 (31.8)	Rivaroksaban 5 (22,7) Apiksaban 8 (36.3) Dabigatran 2 (9.0) Belirtilmemiş 7 (31.8)	26 ay (4 ila 62)	Üst GIS kanaması 1 (4.5)
Curto-Garcia ve ark. 2020	32	PV 12 (37,5) ET 9 (28.1) MF 9 (28.1) MPN/ Miyelodisplazi 2 (6.2)	JAK2 25 (78.1) CALR 1 (3.1) MPL 1 (3.1) Triple negatif 5 (15.6)	VTE 32 (100	Rivaroksaban 17 (53,2) Apiksaban 14 (43.7) Edoksaban 1 (3.1)	2.1 yıl (0,1–7,8)	Tromboz 1 (3.1) Minör kanama 3 (9.3)
Huenerbein ve ark. 2020	26	PV 10 (38,4) ET 8 (30.7) MF 7 (26,9) MPN-U 1 (3,8)	JAK2 24 (92.3)	VTE 23 (88,4) ATE 3 (11.5)	Rivaroksaban 21 (80,7) Apiksaban 5 (19.3)	3.2 yıl (0,1–20,4)	Tromboz 4 (15.3) Majör kanama 2 (7.6) Minör kanama 2 (7.6)
Serrao ve ark. 2020	71	PV 25 (35,2) ET 28 (39.4) MF 13 (18,3) MPN-U 5 (7.0)	JAK2 24 (33.8) CALR 2 (2.8) MPL 2 (2,8) Triple Negatif 13 (18.3)	AF 35 (49.2) VTE 36 (50,7)	Rivaroksaban 26 (36.6) Apiksaban 21 (29.6) Edoksaban 14 (19.7) Dabigatran 10 (14,1)	12 ay (8.7-26 ay)	Tromboz 0 (0) Minör kanama 1 (1.4)
Barbui ve ark. 2021	442	PV 178 (40,2) ET 172 (38.9) MF 92 (20,8)	JAK2 365 (82.5) CALR 36 (8.1) MPL 11 (2,4) Triple Negatif 19 (4.2)	VTE 239 (54,1) AF 203(45.9)	Rivaroksaban 187 (42,3) Apixaban 157 (35.5) Edoxaban 48 (10.8) Dabigatran 50 (11.3)	4.4 yıl 0,4–9,6)	Tromboz 32 (7.2) Majör kanama 26 (5.8)
Fedorov ve ark. 2021	19	PV 5 (26,3) ET 14 (73.6)	JAK2 13 (68.4) CALR 3 (15.7) MPL 1 (5.2) Triple Negatif 2 (10.5)	VTE 10 (52,6) ATE 7 (36.8) Her ikisi de 2 (10.5)	Belirtilmemiş	251 gün (137-694)	Tromboz 1 (5.2) Minör kanama 4 (21)
How ve ark. 2021	133	PV 76 (57. 1) ET 35 (26. 3) MF 11 (8. 2) MPN-U 11 (8. 2)	JAK2 118 (88.7) CALR 8 (6) MPL 2 (1.5) Triple negatif 3 (2.2) Eksik 2 (1.5)	VTE 75 (56,3) ATE 5 (3.7) AF 46 (34.5) İnme 7 (5.2	Rivaroksaban 42 (31,5) Apiksaban 83 (62.4) Edoksaban 1 (0.7) Dabigatran 7 (5.2	37 ay	Tromboz 12 (9) Majör kanama 6 (4.5) Minör kanama 22 (16.5)
Herbreteau ve ark. 2022	135	PV 59(43. 7) ET 52(38. 5) PreMF 1(0. 7) MF 4(3. 0) Post polisitemik MF 10(7. 4) MPN-U 9 (6. 7)	JAK2 117 (86.7) CALR 10 (7.4) MPL 3 (2.2) Triple negatif 5 (3.7)	VT 63 (46,7) ATE 5 (3.7) AF 66 (48.9) Diğerleri 1 (0.7)	Rivaroksaban 67 (49. 6) Apiksaban 68 (50.4	23.8 ay	Tromboz 30 (22.2) Kanama 47 (34.8)

Erişkin Akut Lösemiler

P-241 Referans Numarası: 103

ALFA-1 ANTİTRİSPİN (AAT): AKUT LÖSEMİDE ROLU VAR MI?

Mehmet Hilmi Doğu[1], İstemi Serin[2], Berfin Özçelik[3], Yusuf Emre Akbulut[3], Mert Kantarcı[3], Ezgi Bektaş[3]

[1]İstinye Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı., Hematoloji Bilim Dalı, Liv Hospital Ulus
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Akut miyeloid ve akut lenfoblastik lösemi (AML, ALL), az farklılaşmış öncü hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterize malignitelerdir. Genetik ve epigenetik birçok özelliğin rol oynadığı lösemilerin tedavi yanıtı ve takibinde etkili olduğu düşünülen faktörlerin araştırılması güncel bir araştırma alanı olarak görülmektedir. Alfa-1 antitripsin (AAT), birçok çalışmada viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda bir biyobelirteç olarak incelenmiştir. AAT'nin çeşitli bulaşıcı hastalıklarda terapötik bir ajan olarak kullanımı, antimikrobiyal aktivite, immünomodülatör ve anti-apoptotik etkiler göstermiştir. Çalışmamızda AML ve ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sırasında serum AAT düzeyinin değişimini, indüksiyon yanıtına ve tedavi sürecine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza Ekim 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde yatarak takip edilen 94 hasta dahil edildi. Akut lösemi alt tipleri, yaş, cinsiyet, başlangıç laboratuvar bulguları, serum AAT seviyeleri (0, 14, 28. günlerde), febril nöropeni atakları ve elde edilen kan kültür üremeleri, indüksiyon yanıtları ve sağkalım süreleri kaydedildi.

Sonuçlar: Hastaların %74'ü AML tanısına sahipti; AML grubundakilerin %91,2'sine promiyelositik olmayan akut miyeloid lösemi tanısı kondu. ALL tanılı hastaların ise %85'i B-ALL idi. İndüksiyon tedavisi döneminde %89,5'inde FEN atağı, %67,5'inde kan kültüründe üreme saptandı. AML tanısı konan hastaların serum AAT düzeyleri ALL tanısı alan hastalardan daha yüksekti. Tam yanıt veren hastaların serum AAT düzeyleri, tam yanıt vermeyenlere göre daha yüksekti ($p<0.05$). Ortalama serum AAT düzeyi, gram pozitif üremesi olmayan hastalarda, gram pozitif üremesi olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum AAT düzeylerinin sağkalıma etkisinin incelendiği istatistiksel analizde ise anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Tartışma ve sonuç: Anti-lösemi tedavisi ve serum AAT seviyeleri arasındaki ilişkiyi ölçen çalışmalar, AAT'nin terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği, özellikle graft versus host hastalığını (GvHH) hedef almaktadır. Özellikle, AAT bazlı tedavilerin steroide dirençli GvHH'de etkili olduğu gösterilmiştir. Fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık endişesi AAT tercihinde önemli bir konu olmakla birlikte, önemli bir riskin olmaması bu çalışmada ortaya koyduğumuz sepsis ile ilgili sonuçlar ile birlikte değerlendirilecek ve gelecek çalışma planlarına yön verebilir. AAT'nin gram pozitif septisemi üzerine olumlu etkisi çalışmamızın önemli tartışma noktalarından biridir. AML tanısı alan hastaların serum AAT düzeylerinin ALL tanısı alan hastalara göre daha yüksek olduğunun gösterilmesi farklı açılardan tartışmalara neden olabilir. Bu çalışma AAT'nin akut lösemi tedavi yönetimi açısından önemli bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Alfa-1 antitripsin (AAT), akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi, enfeksiyon, yanıt

Kaynaklar

1. Ma XY, Wei L, Lei Z, Chen Y, Ding Z, Chen ZS. Recent progress on targeting leukemia stem cells. Drug Discov Today. 2021 Aug;26(8):1904-1913.
2. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016 Jun 6;3(3):668-682. doi: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.
3. Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. Pharmacol Rev. 2010 Dec;62(4):726-59. doi: 10.1124/pr.110.002733.
4. Pott GB, Beard KS, Bryan CL, Merrick DT, Shapiro L. Alpha-1 Antitrypsin Reduces Se-verity of Pseudomonas Pneumon6ia in Mice and Inhibits Epithelial Barrier Disruption and Pseudomonas Invasion of Respiratory Epithelial Cells. Front Public Heal 2013; 1:19.
5. Lomas DA. Twenty years of polymers: a personal perspective on alpha-1 antitrypsin defi-ciency. COPD. 2013 Mar;10 Suppl 1:17-25. doi: 10.3109/15412555.2013.764401.
6. Pavel Strnad, M.D., Noel G. McElvaney, D.Sc., and David A. Lomas, Sc.D. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med, 2020 382:1443-1455 DOI: 10.1056/NEJMra1910234
7. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2020 Apr 9;382(15):1443-1455. doi: 10.1056/NEJMra1910234.

Tablo 1.

AML-ALL alt grupları arasında indüksiyon yanıtı tam olmayan hastaların serum AAT seviyelerinin kıyaslanması

		n	Ortalama	S.D.	t	p
Serum AAT düzeyleri, 0.gün	AML	33	220.82	51.47	0.384	0.703
	ALL	8	213.00	52.36		
14. gün	AML	17	211.53	57.66	1.127	0.273
	ALL	6	176.83	83,81		
28. gün	AML	17	192.53	60.80	2.746	**0.012***
	ALL	7	144.71	24.49		

*p<0.05

Tablo 2.

İndüksiyon yanıtına göre yapılan kıyaslamada serum AAT düzeyleri

	Indüksiyon yanıtı								p	Grup*p	Grupların karşılaştırılması *p
	Tam yanıt				Diğerleri						
	n	Ortalama	Medyan	S.D.	n	Ortalama	Medyan	S.D.			
Serum AAT düzeyi, 0. gün	36	223.50	221.50	55.02	41	219.29	213.00	51.08	0.729		
14. gün	36	229.40	216.00	67.66	41	202.48	206.00	65.24	0.151	**0.000***	0.138
28. gün	36	179.27	162.50	47.49	41	178.58	164.00	56.76	0.962		

Tablo 3.

Kan kültür üremelerine göre serum AAT düzeyleri

		n	Ortalama	S.D.	t	p
Serum AAT düzeyi, 0. gün	(-)	23	221.17	59.24	-0.033	0.973
	(+)	27	221.70	52.77		
14. gün	(-)	16	258.25	71.73	2.288	**0.028***
	(+)	22	206.64	66.36		
28. gün	(-)	17	196.24	65.74	1.149	0.258
	(+)	22	175.32	48.01		

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-242 Referans Numarası: 232

HEMATÜRİYLE ORTAYA ÇIKAN PEDİATRİK KML OLGUSU

Mert Uçar[1], Nihal Karadaş[1], Hamiyet Hekimci Özdemir[1], Yeşim Aydınok[1], Can Balkan[1], Kaan Kavaklı[1], Deniz Yılmaz Karapınar[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik myeloid lösemi (KML), çocukluk ve adölesan dönemin nadir görülen malign hastalıklarındandır. Görülme sıklığı 15-19 yaş arasında 2.1 milyonda bir olarak saptanmıştır ve bu yaş aralığındaki lösemilerin yaklaşık %9'unu oluşturmaktadır. Erişkinden farklı olarak çocuklarda KML'nin daha agresif seyirde gittiği bilinmektedir. Tedavide erişkine benzer şekilde tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılmaktadır. KML olgularında kanama bulgularının ortaya çıkmasının anormal sayıda ve fonksiyonda trombosit üretimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Erişkin olgularda hastalık ilişkili FXIII eksikliğinin sonucunda kanama gelişebildiği bildirilmiştir. Bu olguda, hematüri nedeniyle acil servis başvurusu olan ve KML tanısı alan olgudan bahsedilmektedir.

Olgu Sunumu: 16 yaş erkek olgu 1 ay önce başlayan halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı şikayetlerine ek olarak iki gün önce başlayan idrar renginde koyulaşma şikayetiyle acil servise başvurdu. Fizik muayenesinde düşkün durumu, taşikardisi, ön servikal bölgede 1 cm boyutunda bilateral multipl LAP, sol ön kolda 3x3 boyutunda ekimotik alan ve hepatosplenomegalisi mevcuttu. Olgunun bakılan tam idrar tahlilinde eritrosit 341/hpf ve silme lökosit saptandı. Tam kan sayımında WBC: 448,690/mL, Hb: 6.8 g/

dL, PLT: 155,000/ mL olarak saptandı. Hematürisi olması nedeniyle bakılan koagülasyon profilinde APTZ: 28.3 sn PZ:14.3 sn ve INR: 1.2 olarak görüldü. Biyokimya testlerinde BFT ve KCFT normal sınırlarda, LDH: 1544 U/L (N: 0-247), ürik asit: 10.31 mg/dL (N:3.5-7.2) saptandı. Periferik yaymada myeloid seri öncülleri ve blastlar (%1 kadar) görülen olgu Kronik Myeloid Lösemi (KML) ön tanısıyla servise yatırıldı.İdrar kültürü negatif olarak görülen olgunun hematürisi hidrasyon sonrası geriledi. Yapılan KİAB'da %65 myeloid blast saptanan olgu KML tanısı aldı ve imatinib tedavisi başlandı-Tedavi sonrası remisyona giren olgunun izleminin 26.ayında kas ve kemik ağrılarının olması nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde KML zemininde Pre-B ALL geliştiği saptandı. Hastaya kurtarma kemoterapisi uygulandıktan sonra allojenik KİT yapıldı. KİT sonrası 24.gününde nötrofil, 76.gününde trombosit engraftmanı ola

Tartışma: KML olgularında akut lösemilerden farklı olarak kanama bozuklukları nadiren görülmektedir. Yapılan literatür taramasında kanama bozukluklarının görüldüğü KML olgularının çoğunlukla erişkin grupta olduğu görülmüştür. Çocukluk dönemde kanama tablosuyla ortaya çıkan KML olgularının çoğunluğunda intrakranial kanama olduğu görülmektedir. Springate ve arkadaşlarının yayınladığı adölesan olgu ile Belliere ve arkadaşlarının yayınladığı erişkin myeloproliferatif olgu grubunda görüldüğü üzere KML olgularında hematürinin en sık nedeni hastalığın renal tutulumuna bağlı ortaya çıkan glomerülonefrit tablosudur. Wang ve arkadaşlarının olgusunda kanama zamanı ve böbrek fonksiyonları normal olduğu halde multipl kanama odağı mevcut olan olguda ön planda hastalığa bağlı ortaya çıkan FXIII eksikliği düşünülmüştür. Benzer şekilde erişkin KML olgularında ortaya çıkan hematüri durumunda hastalarda trombosit fonksiyonunda bozukluğa bağlı kliniğin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Olgumuzda kanama zamanı dahil tüm koagülasyon parametrelerinin normal olması, idrar kültüründe üreme görülmemesi, böbrek fonksiyon testlerinin normal olması, hidrasyon sonrası hematürinin düzelmesi ve ek olarak ön kolda ekimotik alanların varlığı ön planda trombosit fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir. Bunlara ek olarak literatürde, KİT öncesi verilen kemoterapötik ilaçlardan özellikle busulfan ve siklofosfamidin hemorojik sistite neden olabildiği belirtilmiştir. KİT sonrası dönemde trombositopeni, GVHD ve immunsüpresyona bağlı olarak BK ve adenovirüs enfeksiyonuna bağlı olarak hemorajik sistit geliştiğini gösteren yayınlar mevcuttur.

Sonuç olarak makroskopik hematüri tablosuyla gelen olgularda nadir de olsa hematolojik malignensilerin olabileceğinin akılda tutulması gerekmektedir

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid lösemi, hematüri

Kaynaklar

Athale, U., Hijiya, N., Patterson, B. C., Bergsagel, J., Andolina, J. R., Bittencourt, H., Schultz, K. R., Burke, M. J., Redell, M. S., Kolb, E. A., & Johnston, D. L. (2019). Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. In Pediatric Blood and Cancer (Vol. 66, Issue 9). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1002/pbc.27827

Büttner-Herold, M., Sticht, C., Wiech, T., & Porubsky, S. (2021). Renal disease associated with myeloproliferative neoplasms,myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. Histopathology, 78(5), 738–748.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-243 Referans Numarası: 104

AİLEVİ KRONİK NÖTROFİLİK LÖSEMİ (KNL): VAKA SUNUMU

İstemi Serin[1], Tahir Alper Cinli[1], Burçak Demir[1], Hasan Göze[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Osman Yokuş[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği*
[2]*İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Kronik nötrofilik lösemi (KNL) BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar içerisinde yer alan ve nadir görülen bir antitedir. Matür nötrofil proliferasyonu, kemik iliğinde granülosit hiperplazisi, hepatosplenomegali ile prezente olan KNL, daha çok ileri yaşta görülmekte olup medyan yaş 66,5 olarak bildirilmektedir. KNL, matür nötrofili ile seyretmesi ve önemlisi, segmentli veya bant granülositlerin (≥%80) hakim olması, blast artışı görülmemesi gibi özellikleri ile kronik miyeloid lösemiden ayrılmaktadır. Derinleşen trombositopeni ve splenomegali progresyonu sıklıkla hastalık progresyonu ve lösemik dönüşü işaret etmektedir. KNL'de kemik iliği genellikle nötrofilik granulopoezdeki artış nedeniyle hipersellülerdir, miyeloid/eritroid oranı artmıştır. Blast oranı %5'in altındadır ve Auer rod görülmez. Displastik özellik eşlik etmez, fibrozis grade 1 den fazla olmaz. Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında CSF3R mutasyonlarını (T618I veya diğer aktive edici CSF3R mutasyonu) içerecek şekilde CNL için tanı kriterlerini revize etti. CSF3R geni, koloni uyarıcı faktör 3 reseptörünü (granülosit koloni uyarıcı faktör) kodlamaktadır. T618I mutasyonunun, reseptör dimerizasyonunu arttırdığı ve esas olarak JAK-STAT sinyali yoluyla nötrofilik proliferasyonda artışı sağladığı gösterilmiştir. Ailevi KNL oldukça nadir görülmekte ve literatürde de nadiren bildirilmektedir. Bu yazıda ailevi KNL tanılı hastaları ve önemli özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Olgu: 2012 yılında lökositoz, trombositoz nedeniyle tetkik edilen 41 yaşında kadın hasta ve oğlu 25 yaşında erkek hastanın fizik muayene dışında splenomegali dışında özellik yoktu. Sırası ile ultrasonografi ile ölçülebilen dalak boyutları uzun aksta 147 mm ve 151 mm idi.

Tanı anında kadın hastanın lökositi 23600/mm^3, nötrofil 20500/mm^3, hemoglobin 13.9 gr/dl, trombosit 169000, laktat dehidrogenaz 323 IU/L lökositi 23600/mm^3, nötrofil 20500/mm^3, hemoglobin 13.9 gr/dl, trombosit 169000, laktat dehidrogenaz 323 IU/L Her iki hastanın da tanı anı JAK V617F, BCR-ABL p210,p190, FGFR, PDGFR alfa ve beta testleri negatif olup undiferansiye kronik myeloproliferatif hastalık tanısı ile hidroksiüre 1000 mg/gün dozu ve asetilsalisilik asit ile takibe alındı. Yapılan kemik iliği biopsisinde her iki hastanın da blast oranı %1 idi, grade 1 retikülin lif artışı ve gevşek grupların izlendiği sayıca artmış mikromegakaryosit morfolojisinde dismatür formda megakaryositler görüldü; kronik miyeloproliferatif hastalık ile uyumlu idi. Yapılan akraba içi doku grubu taramalarında uyumlu vericileri olmadığı görülen iki hasta mevcut tedavi ile takibe alındı.

2021 yılında ilerleyici splenomegali nedeni ile kemik iliği biopsisi yenilenen hastalarda, NGS paneli gönderilmiş olup iki hastada da CSFR3 T618I mutasyonu saptanmıştır. Hidroksiüre tedavisi altında splenomegalileri progrese olan her iki hastada da allojenik kök hücre nakli planlandı, uygun donör için tarama devam ediyor.

Tartışma ve sonuç: Literatürde tanımlanan ilk germline seride 63 yaşında bir erkek baba ve 77 yaşında bir oğul bildirilmektedir. Baba tanıdan bir ay sonra intraserebral kanama nedeniyle ex olurken, oğul akut lösemi transformasyonu geliştirmiş olup, tedaviye dirençli idi ve tanı sonrası 4. Ayda ex oldu. 2016 yılına ait bir diğer seride ise, 11 yıl boyunca lökositozu olan, germline CSF3R T618I mutasyonu olan bir kız çocuğu bildirilmektedir. Son olarak 2019 yılına ait bir diğer vaka sunumunda ise, 18 yaşında bir erkek hastada CSF3R T618I mutasyonu bildirilmiş olup, beraberinde 9 yaşındaki kız kardeşi ve 37 yaşındaki annesinde de aynı mutasyon tespit edilmiştir.

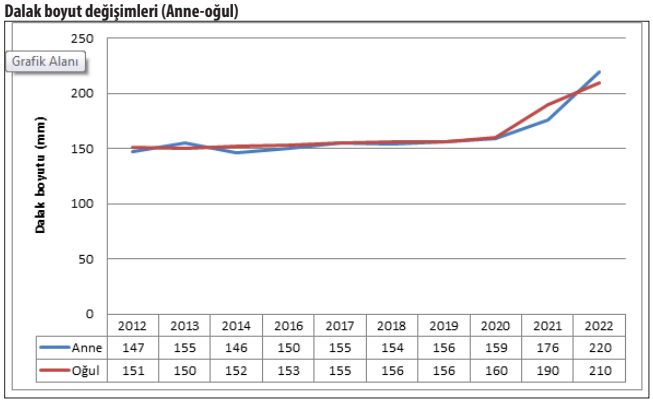
KNL ailemizin en önemli özelliği uzun süre undiferensiye- kronik miyeloproliferatif hastalık olarak takip edilmesi, NGS panelinin çalışılabilir olması ile birlikte kesin tanı alması; klinik takibinde ise progrese olan splenomegali ile birlikte allojenik kök hücre nakli planlanması idi. Literatür benzerlerinde germline mutant ailelerde hastaların allojenik kök hücre nakil şansı olamamıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik nötrofilik lösemi, genetik, CSF3R, prognoz

Kaynaklar

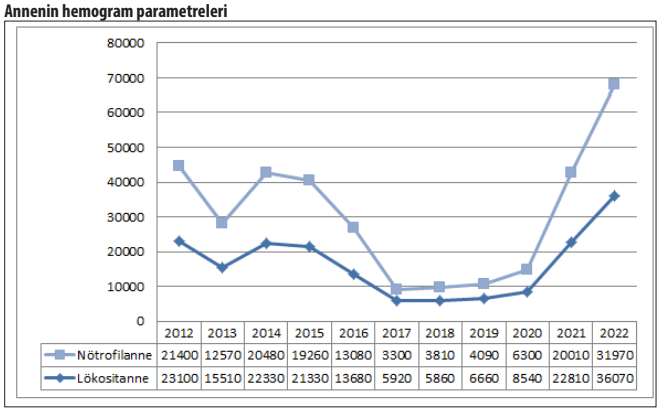
1. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. Am J Hematol. 2020 Feb;95(2):212-224. doi: 10.1002/ajh.25688.
2. Elliott MA, Hanson CA, Dewald GW, Smoley SA, Lasho TL, Tefferi A. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: a long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. Leukemia. 2005 Feb;19(2):313-7. doi: 10.1038/sj.leu.2403562.
3. Bain BJ, Brunning RD, Vardiman J, Thiele J. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue: Chronic Neutrophilic Leakaemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
4. Kojima K, Yasukawa M, Hara M, Nawa Y, Kimura Y, Narumi H, Fujita S. Familial occurrence of chronic neutrophilic leukaemia. Br J Haematol. 1999 May;105(2):428-30.
5. Druhan LJ, McMahon DP, Steuerwald N, Price AE, Lance A, Gerber JM, Avalos BR. Chronic neutrophilic leukemia in a child with a CSF3R T618I germ line mutation. Blood. 2016 Oct 20;128(16):2097-2099. doi: 10.1182/blood-2016-07-730606.
6. Duployez N, Willekens C, Plo I, Marceau-Renaut A, de Botton S, Fenwarth L, Boyer T, Huet G, Nibourel O, Rose C, Nelken B, Quesnel B, Preudhomme C. Inherited transmission of the CSF3R T618I mutational hotspot in familial chronic neutrophilic leukemia. Blood. 2019 Dec 26;134(26):2414-2416. doi: 10.1182/blood.2019003206.

Dalak boyut değişimleri (Anne-oğul)



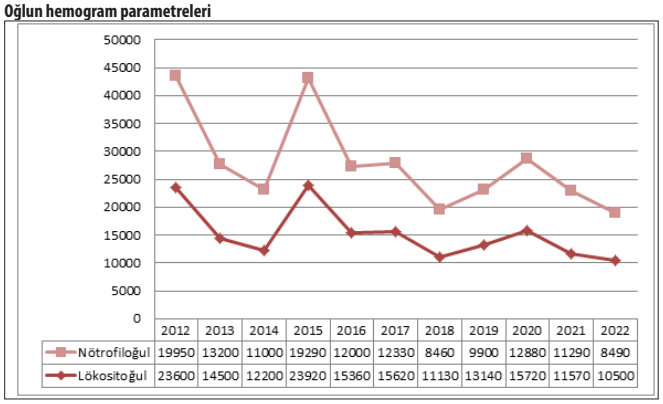
	2012	2013	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anne	147	155	146	150	155	154	156	159	176	220
Oğul	151	150	152	153	155	156	156	160	190	210

Annenin hemogram parametreleri



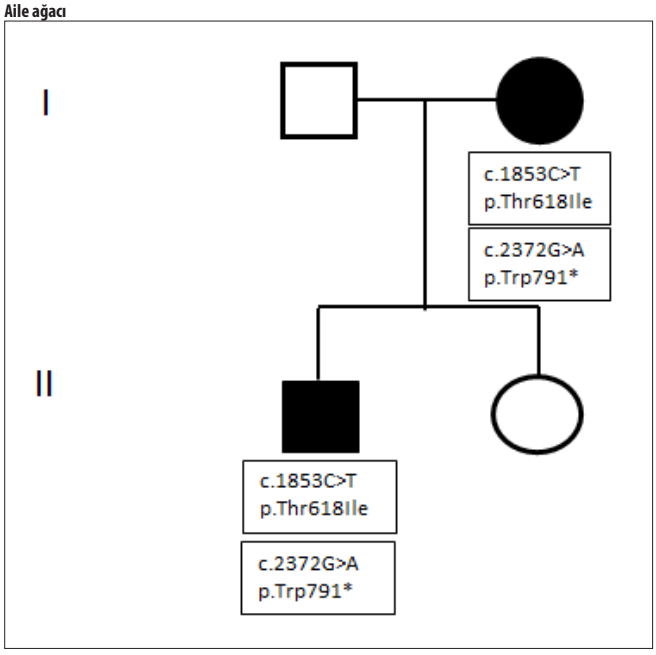
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nötrofilanne	21400	12570	20480	19260	13080	3300	3810	4090	6300	20010	31970
Lökositanne	23100	15510	22330	21330	13680	5920	5860	6660	8540	22810	36070

Oğlun hemogram parametreleri



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nötrofiloğul	19950	13200	11000	19290	12000	12330	8460	9900	12880	11290	8490
Lökositoğul	23600	14500	12200	23920	15360	15620	11130	13140	15720	11570	10500

Aile ağacı



P-244 Referans Numarası: 163

PRİMER MEDİASTİNAL B HÜCRELİ LENFOMA TANILI OLGUDA MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ NÜKSÜ: İBRUTİNİB İLE ELDE EDİLEN BAŞARI

Yusuf Emre Akbulut[1], İstemi Serin[2], Berfin Özçelik[1], Tahir Alper Cinli[2], Osman Yokuş[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Primer mediastinal B hücreli lenfoma (PMBL), timustaki medüller B hücrelerinden gelişir; klinik, patolojik ve immunofenotipik özellikleri ile diffüz büyük B hücreli lenfomadan (DBBHL) ayrılır. Bu olgu sunumu, PMBL tanısıyla takip ve tedavi edilen bir erkek hastada, merkezi sinir sistemi (MSS) nüksü sonrası bruton kinaz inhibitörü içerikli (ibrutinib) kombinasyonun etkinliğini ortaya koymaktadır.

Olgu: Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 25 yaşında erkek hasta, karın ağrısı nefes darlığı şikayeti ile dahiliye servisine interne edildi. Oryantasyonu zayıf, genel durumu orta, vitalleri stabil, ateşi yoktu. Toraks tomografisinde mediastinal 12x14 cm'lik kitle, bilateral renal orjinli multipl kitle, sürrenal 1-2 cm bilateral kitleler ile pankreas başında 6 cm kitlesel lezyon saptandı. Mediastenden yapılan tru-cut biyopsi; CD45, CD20, LCA, PAX5 ve CD3 pozitif; c-myc pozitif, BCL2 negatif, BCL6 zayıf pozitif, Kİ-67 yüksek (%90); CD30 negatif B hücreli, ön planda PMBL olarak raporlandı. Pozitron/emisyon tomografisinde (PET/BT) ise, en büyüğü anterior mediastenin tamamını dolduran konglomere kitlesel lezyonda izlenen yoğun hipermetabolik tutulum başta olmak üzere, her iki akciğer parenkiminde hafifçe artmış hipermetabolizma gösteren parankimal nodüller, sol inferior juguler, sol paraaortik, retrokaval ve peripankreatik alandan portal hilus düzeyine kadar konglomere şekilde izlenen yoğun hipermetabolik lenf nodları ile her iki böbrekte yoğun hipermetabolizma gösteren hipodens lezyonlar ve kemikte fokal hipermetabolik tutulum alanları gözlendi. 3 kür R-EPOCH (etoposid, prednizolon, vinkristin, siklofosfamid, doksorubisin ve rituksimab) tedavisi sonrası interim PET/BT tam yanıtlı olan hastanın tedavisi 6 küre tamamlandı, toplam 4 kez intratekal metotreksat (12,5 mg) - sitozin arabinozid (40 mg) ile MSS profilaksisi uygulandı. 2 kür de rituksimab izole alarak takibe alındı. Başlangıç kemik iliği tutulumu, tedavi sonu biyopsi tekrar edilerek kontrol edildi, tutulum yoktu. Yaklaşık 6 ay sonra, kliniğe baş ağrısı ile başvuran hastanın kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde, frontoparietal bileşkede, interhemisferik lokalizasyonda, her iki serebellar hemisfere doğru ekspansiyon gösteren 26x32 mm büyüklükte kitle saptandı. Kitleden alınan biyopsisi sonucunda CD20, CD79a, PAX5, CD23, CD30 pozitif; CD3, TdT negatif; Kİ-67 ile %80-90 proliferasyon oranı gösteren, nekrotik ve kanamalı zeminde orta boy lenfoid hücrelerden oluşan infiltrasyon izlendi ve önceki biyopsileri ile uyumlu bulundu. Hastaya 2 kür MATRix (metotreksat, sitozin arabinozid, tiyotepa ve rituksimab) tedavisi sonrası, otolog kök hücre nakli öncesi kemosensitivitenin değerlendirilebilmesi amacıyla PET/BT çekildi. Mediastinel lenf nodlarında halen Deuville 4 ile uyumlu tutulum mevcut iken kranyal lezyon boyut olarak %25 oranında gerilemişti, hasta asemptomatikti. Kranyal görüntüleme de kranyal regresyonu aynı oranda kanıtladı. Metotreksat ve sitozin arabinozid içerikli tedaviye rağmen kranyal ve mediastinel rezidü alan varlığı ve hastanın sosyal sorunları nedeniyle otolog kök hücre nakli yapılamayacak olması sebebiyle, tedavisinin R-ICE + İbrutinib (420 mg/gün) kombinasyonu ile devamına karar verildi. 4 kür sonrası PET/BT'de, beyinde orta hatta izlenen primer hastalığın tutulumu ile uyumlu lezyon ve anterior mediastinel alanda izlenen lezyonun güncel çalışmada izlenmediği ve tedaviye tam yanıt ile uyumlu olduğu görüldü. Hasta otolog nakil olasılığı tekrar oluşana kadar ibrutinib ile takip edilmektedir.

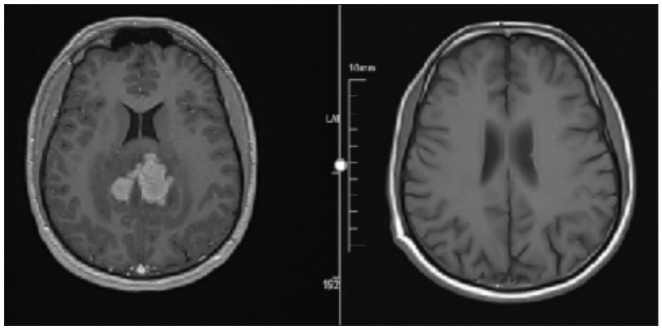
Tartışma/sonuç: PMBL'de olgu sayısının az olması, randomize prospektif çalışmaların yapılmasını kısıtlamaktadır. Bu nedenle klinik ve tedaviye yönelik PMBL ile ilgili bilgiler daha çok retrospektif çalışmalara dayalıdır. Bir başka daha fazla prospektif veri ihtiyacı da, ibrutinib içerikli kombinasyonların MSS tutulumu olan B hücreli lenfomalarda etkin olarak kullanımı olarak görülmektedir. Vakamız da elde edilen başarı yeni yaklaşımların önemini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Primer mediastinel B hücreli lenfoma, merkezi sinir sistemi tutulumu, ibrutinib, prognoz

Kaynaklar

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The NonHodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-18

2. Armitage, J, Weisenburger D. New approach to classifying Non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol 1998;16:2780
3. Nguyen, LN, Ha, CS,Hess, M, et al. The outcome of combinedmodality treatments for stage 1and 2 primary large B-cell lymphoma of the mediastinum. Intx J Raidal Oncol Biol Phys 2000;47:1281
4. E Boleti. Primary mediastinal B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2007;25:157-63
5. Marcel Massoud. Primary mediastinal large B-cell lymphomas treated with dose-intensified CHOP alone or CHOP combined with radiotherapy. Leuk Lymphoma 2008;49(8): 1510-5
6. Peter W.M., Johnson and Andrew J. Davies. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. A. S.H. 2008;349-58
7. Maurozi Martelli. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. CROH 2008;68: 256-63
8. Rieger M,Osterberg A,Pettengell R, White D. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP- like chemoterapy with or without rituximab: results of the mabhtera International Trial Group study. Ann Oncol 2010;1-7



Magnetik rezonans görüntüleri: İbrutinib içerikli kombinasyon öncesi - 4 kür sonrası

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-245 Referans Numarası: 436

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE UZAMIŞ SARS COV2 PCR POZİTİFLİĞİ

Merih Reis Aras[1], Fatma Yılmaz[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Göknur Yapar Toros[2], İrfan Şencan[2], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

Giriş: İlk olarak 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde saptanan ve sonrasında tüm dünyaya yayılan Akut Respiratuar Sendrom Coronavirus 2(SARS-Cov2), COVID-19 olarak adlandırıldı. Hastalığın klinik seyri asemptomatik enfeksiyondan şiddetli pnömoni, sitokin salınım sendromu ve fatal seyirli akut solunum distres sendorumuna kadar değişken seyirli olabilir(1). Hastalığın rutin olarak doğrulanması, nazofaringeal sürüntü veya diğer solunum yolu örneklerinde SARS-Cov2'nin real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) ile saptanmasına dayanır (2). Covid-19 enfeksiyonu hematolojik malignitesi olan hastalarda artmış ölüm riski ile ilişkilidir ve hastanede yatan hastalarda ise bu oran %40'a varabilir (3). Covid-19'a bağlı gelişen mortalite hiperinflamasyon ile ilişkilidir. İmmünosupresyon, bağışıklık sisteminin destrüktif etkisini baskılayabilir, virüsün klerensini yavaşlatır ve dolayısıyla hastalığın beklenen seyrini değiştirebilir (1).

Vaka Takdimi: Hematoloji kliniğimizde aktif kemoterapi süreci devam eden beş hastada uzamış SARS Cov2 PCR pozitifliği saptandı. Yaş ortalaması 48 (34-47) olan hastaların 3'ü erkek, 2'si kadındı. İlk PCR pozitifliğinden PCR negatifliğine kadar geçen süre ortalama 87 (32-153) gün idi. Hastaların klinik özellikleri Tablo-1'de gösterildi. Hastaların biri anti CD-20 monoklonal antikor, biri anti CD-38 monoklonal antikor, biri ise hem anti CD-20 monoklonal antikor ve hem de Tirozin Kinaz İnhibitörü (TKİ) kullanmıştı. Hastalardan birinde ise tedavi öncesi PCR pozitifliği saptanmış idi. SARS Cov2 aktif enfeksiyon durumlarını belirlemek ve viral yükü saptamak için PCR örneklerinden CT (cycle threshold value) değerlendirmesi yapıldı,hastalara molnupravir başlandı. Molnupravir tedavisi sonrasında CT değerinde enfektivitenin olmadığının gösterilmesi ve/veya PCR negatifliği saptanması üzerine kemoterapi protokollerine devam edildi.

Tartışma: Covid-19 pandemisinin başlangıcından beri bazı hastalarda diğerlerine göre daha uzun süreli PCR pozitifliği olduğu bilinmektedir. "Devam eden PCR pozitifliği" konusu, hastalığın şiddeti üzerine etkisi ve izolasyon süresinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Ancak uzamış PCR pozitifliği için kesin bir süre belirlenmemiştir (2). Corsini ve arkadaşları solid organ nakli, aktif hematolojik malignite, aktif kemoterapi tedavisi, kortikosteroid ve immünmodülatör kullanımının uzun süreli viral RNA saçılmasına ve RNA saptanmasına neden olabileceğini göstermiştir (4). Bu vakaları, aktif kemoterapi süreci devam eden hastalarımız içerisinde uzamış SARS COV2 PCR pozitifliği ile ilgili klinik deneyimimizi paylaşmak için sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: COVID-19

Kaynaklar

1. Karataş A, İnkaya AÇ, Demiroğlu H, Aksu S, Haziyev T, Çınar OE, et al. Prolonged viral shedding in a lymphoma patient with COVID-19 infection receiving convalescent plasma. Transfusion and Apheresis Science. 2020;59(5):102871.
2. Eser F, Kayaaslan B, Güner R, Hasanoğlu I, Kaya Kalem A, Aypak A, et al. The Effect of prolonged PCR Positivity on patient Outcomes and Determination of Isolation period in COVID-19 patients. International Journal of Clinical Practice. 2021;75(5):e14025.
3. Cattaneo C, Cancelli V, Imberti L, Dobbs K, Sottini A, Pagani C, et al. Production and persistence of specific antibodies in COVID-19 patients with hematologic malignancies: role of rituximab. Blood cancer journal. 2021;11(9):1-7.
4. Campioli CC, Cevallos EC, Assi M, Patel R, Binnicker MJ, O'Horo JC. Clinical predictors and timing of cessation of viral RNA shedding in patients with COVID-19. Journal of Clinical Virology. 2020;130:104577.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Tanı	*Cinsiyet*	*Yaş*	*İlk PCR pozitifliğinden PCR negatifliğine kadar geçen süre (gün)*	*Ek Sistemik Hastalık*	*PCR pozitifliği öncesi uygulanan kemoterapi protokolü*
AML	E	52	32	Yok	Sitozin Arabinozid ve Daunorubisin
B-ALL	E	34	54	Yok	Augmented HyperCVAD A kolu+ Rituksimab+ İmatinib mesilat
MM	E	57	83	Hipertansiyon	DaraVd
DBBHL	K	53	114	Yok	R-CHOP
DBBHL	K	48	153	Ülseratif Kolit	-

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-246 Referans Numarası: 54

RELAPS HODGKİN LENFOMA İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU: OLGU SUNUMU

İbrahim Halil Açar[1], Mehmet Ali Uçar[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Hodgkin lenfoma, tüm lenfomaların yaklaşık %11'ini temsil eden B hücre kökenli bir hastalıktır. Hodgkin lenfomada genellikle lenf nodu tutulumu tipik olsa da hastalık bazen dalak, karaciğer ve kemik iliğini tutabilmektedir. HL'de merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu nadir olup olguların yaklaşık %0.2-0.5'inde meydana geldiği bildirilmiştir. Biz burada HL tedavisi sonrası remisyona girdikten sonra izole MSS nüksü gelişen bir olguyu bildiriyoruz.

Olgu sunumu: Daha önce bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 29 yaşında kadın hasta lenf nodlarında büyüme, ateş, gece terlemesi ve vucütta yaygın ağrı ile başvurdu. Fizik muayenede en büyüğü boyunda uzun aksı yaklaşık 6cm olan lastik kıvamında,ağrısız ve çok sayıda hareketli lenf nodu mevcuttu. Labaratuvar incelemede nötrofil: 5,2 10^3/µL (4-11), lenfosit: 2,8 10^3/µL (1-4,8), hemoglobin: 10.3 g/dl(12-16), platelet: 180000 10^3/µL (130000-450000) LDH: 420 U/L(115-248) ile uyumluydu. Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramasında yaygın konglomere lenfadenopatiler gözlendi. Hastaya lenf nodu eksizyonu ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Her iki biyopsi materyali de mikst selüler HL ile uyumluydu. Hastaya iki kür ABVD sonrası PET-CT çekildi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Hastalık tutulum bulgusu izlenmedi. Hastaya 4 kür AVD verildikten sonra yapılan kontrolde de hasta remisyonda olunca tedavisiz takip edilmeye başlandı. Son tedaviden 5 yıl sonra bağ ağrısı ve yürümede dengesizlik şikayetleri nedeniyle çekilen Beyin MR'da pakimeningeal konstrastlanma olunca hastaya lomber ponksiyon yapıldı ve beyin omurilik sıvısı analizi incelemesi

sonrası mikst selüler hodgkin lenfoma tanısı konuldu. Çekilen PET-CT'de vucüdün herhangi bir yerinde tutulum yoktu. İzole MSS nüksü olan hastaya kranial radyoterapi başlandı. Radyoterapinin üçüncü gününde bilinç bulanıklığı, nöbet ve beyin ödemi gelişen hastaya mannitol, deksametazon ve antiepileptik ilaç tedavisi başlandı. Solunum arresti gelişen hasta öldü.

Sonuç: HL'da izole santral sistemi hem tanıda hem de nüks sırasında nadirdir. Bu durumun nadirliği göz önüne alındığında klinik çalışmaların az olmasından dolayı üzerinde uzlaşılmış bir tedavi yöntemi yoktur. Bu hastaların tedavisi klinisyenleri zorlamaya devam ediyor.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, santral sinir sistemi, nüks hastalık

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-247 Referans Numarası: 23

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA İDAME RİTUKSİMAB ALTINDA GELİŞEN OLASI GEÇ DÖNEM AKCİĞER HASARI

Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Eyyüp Akkaya[1], Eren Arslan Davulcu[1], Emine Gültürk[1], Fehmi Hindilerden[1]

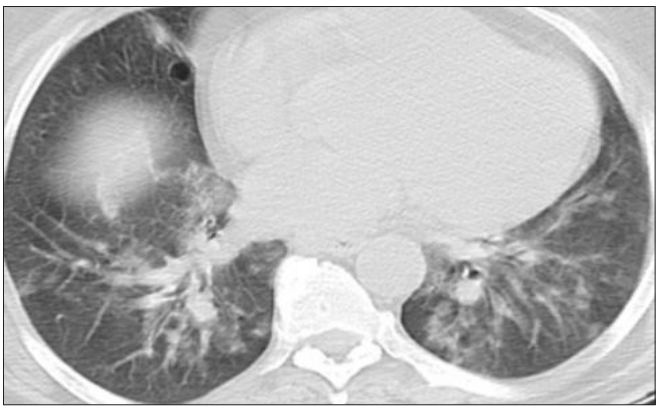
[1]Sağlik Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Rituximab tarafından tetiklenen akciğer hastalığı (R-ILD) nadir bir klinik durum olup rituksimab altında dispne, ateş ve öksürük ile başvurup herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayanlarda akla gelmelidir.

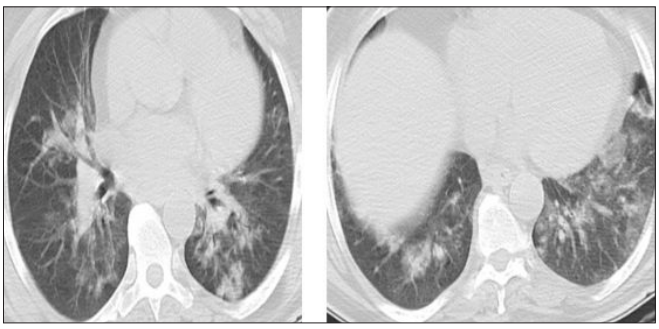
Olgu: Güncel yaşı 66 olan mantle hücreli lenfoma (MHL) tanılı hasta 1 haftadır artarak devam eden nefes darlığı ve öksürük yakınmasıyla başvurdu. MHL tanısıyla RCHOP kemoterapisi uygulanmış ve tam yanıtlı halde konsolidasyon amaçlı otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (OHKHN) yapılmış olan hastada OHKHN sonrası 5.yıl MHL relapsı saptandı. Altı kurs rituksiimab-bendamustin sonrası 2.tam remisyon sağlandı ve 2 ayda bir rituksimab idamesi başlandı. Üçüncü rituksimab dozunun 10.gününde 1 haftadır artarak devam eden nefes darlığı ve öksürük yakınmasıyla başvurdu. Fizik muayenede taşipneikti ve pulse oksimetre ölçümünde oksijen satürasyonu %87 saptandı. Toraks BT'de bilateral buzlu cam manzarası ve nodüler opasiteler saptandı (Resim 1 ve 2). Bronkoalveolar lavaj örneği alınarak ampirik seftriakson ve klaritromisin başlandı. Bronkoalveolar lavaj örneğinde lenfositlerden zengindi ve lavaj incelemesinde herhangi bakteriyel, fungal ve viral etken saptanmadı. Geç dönem R-ILD ön tanısıyla metilprednisolone (MP) 1 mg/kg/gün başlandı. MP 5.günü dispne ve öksürük ortadan kalktı. 2 hafta MP 1 mg/kg/gün sonrası doz azaltıldı ve 4.hafta kontrol Toraks BT tam radyolojik düzelme gösterildi. Başvuru ve takipte hızlı gelişen solunum yetmezliği ve ateş saptanmadığından ağır R-ILD olarak değerlendirilmedi ve MHL relaps riski nedeniyle rituksimab idame tedavisinin yakın gözlem altında devam edilebileceği düşünüldü.

Tartışma: R-ILD patogenezi net olmayıp güncel teoriler sitotoksik maddelerin salınımına işaret etmektedir. 540,000 hastanın dahil olduğu bir çalışmada olası geç dönem R-ILD sıklığı <0.03%bildirilmiştir. Rituksimab ilişkili pulmoner komplikasyonlar ve sıklıkları hipersensitivite pnömoniti, ARDS, interstisyel pnömonit, organize pnömoni, pulmoner fibröz ve alveolar kanamadır. R-ILD ilişkili klinik bulgular dispne, ateş ve hipoksemidir. Toraks BT bulguları olarak fokal alveolar yoğunluk artışı, buzlu cam opasiteleri ve alveolar opaklaşma bildirilmiştir. Rituksimab uygulanmasından R-ILD semptomlarının başlangıcına kadar geçen süre 1 günden birkaç haftaya değişmekte olup ortalama 3 ay olarak bildirilmiştir. Olgumuz MHL ilk tanı aldıktan sonra rituksimab kullanma öyküsü olup MHL relapsı sonrası toplam 9 doz rituksimab sonrası olası R-ILD ile komplike olmuştur. Olgumuzda olası R-ILD semptomlarının başlaması literatürde bildirilen olgulara göre daha geç olmuştur. Bundan akciğer hasarı yapabilecek tüm diğer nedenler dikkatlice ekarte edilmiştir. Rituksimab ilişkili akciğer toksitesi nadirdir ancak geliştiğinde fatal seyredebilir. Hematoloji pratiğinde yoğun olarak kullanılan rituksimab ilişkili akciğer hasarına has klinik bulgu yoktur. R-ILD erken tanınması ve tedavi edilmesi ağır morbidite ve mortaliteyi engelleyebilir.

Anahtar kelimeler: rituksimab, akciğer hasarı



Resim 1



Resim 2

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-248 Referans Numarası: 638

KAN BAĞIŞI OKSİDATİF STRESE YOL AÇIYOR MU?

Soner Yılmaz[1], Dilek Gürlek Gökçebay[2], Mahbube Figen Aykut[3], Funda Eren[4], Salim Neşelioğlu[4], Özcan Erel[4]

[1]SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
[2]SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniği
[3]SBÜ, Gülhane Eah, Bölge Kan Merkezi Müdürlüğü
[4]SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Biokimya Kliniği

Giriş: Kan,tek kaynağı insan olan ve tedavi amaçlı kullanıldığında hayat kurtarıcı nitelikte bir biyolojik materyaldir. Bununla birlikte kan bağış işlemi esnasında ve sonrasında bağışçı sağlığının korunması esastır. Oksidatif stress, antioksidalar ve prooksidanlar aradsındaki dengenin bozulup hücrelerin reaktif oksijen veya azot türlerinden zarar gördüğü durumdur. Oksidatif stress, aşırı fiziksel zorlanma, ilaçlar, sigara kullanımı ile bazı kanser ve kalp hastalıkları, diyabet ve komplikasyonları esnasında ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada kan bağış işlemine bağlı olarak oksidatif stres belirteci olarak dinamik tiol/disulfide hemostazındaki değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Gözlemsel prospektif araştırmaya18-65 yaş aralığında kan bağışı yapan gönüllü donörler dahil edilmiştir. Bağışçının hemoglobin değeri, yaş, cinsiyet, Vücut-Kitle İndeksi, kronik hastalık durumu, son 1 yıl içindeki bağış sayısı ve bağışçı tipi bilgisi (yeni ya da düzenli bağışçı kaydedildi. Bağış öncesi ve 30. dk da sonrası iskemi modifiye albumin (IMA) ve serum dinamik tiyol disülfid düzeyleri için örnek alındı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın (E/K: 29/1) yaş ortalaması 35.2±9.8 yıl olup 2 bağışçının eşlik eden hipertansiyonu mevcuttu. 4 bağışçı düzenli bağoşçı olup diğerleri değildi. Bağış öncesi ve sonrası bakılan native tiol, total tiyol, disülfid, ve IMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bağışçılar yaş gruplarına göre ve vücut kitle indekslerine göre gruplandırıldığında yine dinamik tiyol disülfid parametreleri ve IMA düzeyleri arsında bağış öncesi ve sonrası fark saptnamadı. Bağışçıların bağış öncesi Hb değerleri ile dinamik tiyol disülfid parametreleri ve IMA düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Düzenli bağışçı olan ve olmayanlar arasında yine dinamik tiyol disülfid parametreleri ve IMA düzeyleri açısından fark bulunamadı.

Tartışma: Çalışma verileri bağış işlemi sonrasında kan bağışçıların dinamik tiol/disulfide hemostaz değerleri açısından oksidatif strese maruz kalmadığını göstermektedir. Ayrıca bağışçılar, yaş, vücut kitle indeksi ve düzenli bağışçı olma durumuna göre sınıflandırıldığında gruplar arasında oksidatif stress yönünden bir fark bulunamadı. Kan bağış işleminin bağışçı sağlığı açısından olumsuz etkisinin olmadığının gösterilmesi özellike düzenli kan bağışçısı kazanımı açısından önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stress

Tablo 1.

(ortalama±SD)	bağış öncesi	bağış sonrası
native tiol (μmol/L)	495,4±70,2	476,9±71,7
total tiol (μmol/L)	537,0±73,6	516,7±71,0
disülfid (μmol/L)	20,7±6,2	19,8±7,0
disülfid/nativ tiol* (%)	4,2±1,3	4,3±1,7
disülfid/total tiol (%)	3,8±1,1	3,9±1,4
nativ tiol/ total tiol (%)	92,2±2,2	92,1±2,9
IMA	0,79±0,16	0,83±0,15

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-249 Referans Numarası: 285

LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ HALA YETİM BİR HASTALIK MI? TEK MERKEZ VERİLERİ İLE LHH HASTALARIMIZ

Deniz Gören[1,3], Vural Kıraç[2], Jepbar Gulladyyev[3], Aigul Zhantay[3], Mutlu Arat[4]

[1]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

[2]Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

[3]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

[4]İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi,

Giriş: Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), daha ziyade çocukluk çağında görülmekle birlikte, erişkinlerde görülme sıklığı milyonda 1-2 vaka olduğu tahmin edilen nadir, neoplastik ve klonal bir hastalıktır. Bu hastaların birçoğu MAPK yolunun üyelerini kodlayan genlerde somatik aktive edici mutasyonlar taşır. Spesifik olarak, %50-60'ı BRAF mutasyonuna sahiptir. Klinik olarak en sık kemik lezyonları (%80) görülmekte olup kafatası, pelvis, femur, kaburgalar, humerus ve omurgadaki sklerozsuz delinmiş litik lezyonlar tipiktir. Diğer sık tutulum görülen organlar içerisinde cilt, hipofiz, karaciğer, dalak, kemik iliği ve akciğer sayılabilir. Esas olarak yetişkinlerde ortaya çıkan pulmoner LHH, sigara içme öyküsü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. LHH için standart bir tedavi olmamakla birlikte mevcut tedavi stratejileri, hastalığın yeni moleküler karakterizasyonuna dayalı olarak hızla gelişmektedir. Biz de bu çalışmada hastanemizde tanı alan ve takip edilen LHH hastalarını geriye dönük olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2018-2022 tarihleri arasında İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Hematoloji kliniğimizde tanı alan toplam dokuz hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri yanısıra, hastalık tutulum bölgesi ve yaygınlığı, tanıdaki laboratuvar bulguları, genetik verileri tedavi ve sağkalım bilgileri hastanemizveri tabanından taranarak kaydedildi.

Sonuçlar: Kliniğimizde takipli dokuz LHH hastamızın ortalama yaşları 44,8 yıl (32-71) idi. Cinsiyet açısından bir predominans söz konusu değildi (Erkek/Kadın:5/4). Bir hastada unifokal, diğer sekiz hastada ise multisistem veya multifokal tek-sistem veya kritik organ tutulumu olan unifokal hastalık söz konusu idi (Tablo 1). Pulmoner LHH tanılı toplam dört hastanın tamamı sigara kullanıcısı idi. Başvuru şikayetinin en sık kemik ağrıları (6 hasta) olduğu, iki hastanın asemptomatik ve dalak tutulumu olan bir hastanın da hemofagositik sendrom kliniği ile başvurduğu izlendi. Hastaların dört tanesinin genetik verilerine ulaşılabildi, bu hastaların ikisinin (%50) BRAF mutasyonu pozitif idi. Asemptomatik bir hasta tedavisiz izlemde iken, kemikte tek lezyonu olan bir hastada cerrahi, diğer hastalarda ise sistemik kemoterapi verilmişti. Kemoterapi protokolü olarak sıklıkla vinblastine+prednol kombinasyonunun ve sitarabin'in kullanıldığı görüldü. Sadece bir hastada BRAF inhibitörü tedavide kullanılmıştı. Takipte dört hastada (%50) nüks ve bir hastada primer progresif hastalık olduğu izlendi. Pulmoner LHH olgularında sigaranın bırakılması sağlandı. Haziran 2022 tarihi itibariyle toplam dokuz hastanın ikisi (%22,2) kaybedilmişti. Hastaların sağkalım eğrisi Şekil 1'de verilmiştir.

Tartışma: Çalışmamızdaki nüks ve sağkalım oranları literatür ile benzer bulunmuştur. Nadir bir hastalık olan LHH, erişkin hastalarda nispeten iyi huylu bir seyir izlemekte olup, tek sistem veya çoklu sistem hastalık varlığına göre cerrahi, radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. MAPK yolunun evrensel aktivasyonu, bu yolak inhibitörlerinin kullanımı için güçlü bir gerekçe sağlasa da, endikasyonlar, optimal tedavi süresi ve standart kemoterapi ile kombinasyon dahil olmak üzere birçok alandaki rollerinin araştırılması, ülkemizde bir LHH çalışma grubu oluşturulması gerektiğini düşünmekteyiz.

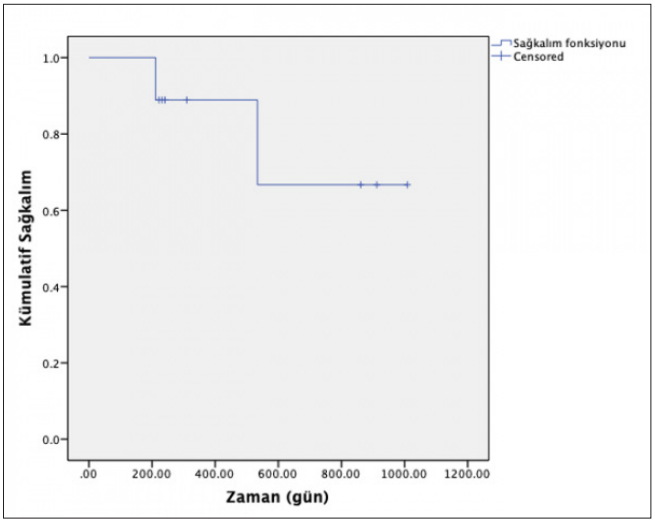
Anahtar kelimeler: Langerhans hücreli histiyositoz, multisistemıı hastalık

Kaynaklar

1. Blood (2020) 135 (16): 1319–1331.

2. N Engl J Med. 2018 Aug 30; 379(9): 856–868.

3. Pathology. Volume 47, Issue 4, June 2015, Pages 294-301



Langerhans hücreli histiyositoz hastalarımızın sağkalım eğrisi.

Tablo 1. Kliniğimizde takipli Langerhans hücreli histiyositoz hastalarının klinik sınıflaması

Hastalık yaygınlık	*Tutulu organ*	*Hasta sayısı (n)*
Unifokal tek sistem	Kemik	1
Multifokal tek sistem	Kemik	2
	Akciğer	1
Multisistemik	Akciğer + Karaciğer	1
	Akciğer + Kemik (tek lezyon)	1
	Akciğer + Kemik + Lenf nodu	1
	Dalak + Lenf nodu	1
	Cilt + Lenf nodu + Sinüs mukozası	1

■ Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler

P-250 Referans Numarası: 641

YENİ BİR TÜRK BİTKİSEL PREPARATIN HUVEC ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İN VİTRO OLARAK MOLEKÜLER DÜZEYDE ARAŞTIRILMASI VE FENOLİK BİLEŞEN ANALİZİ

F. Duygu Özel Demiralp[1], Seçil Karahisar Turan[2], Naşit İğci[3], Nejat Akar[4]

[1]Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye
[2]Biyoloji Bölümü, Fen Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye
[3]Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen-edebiyat Fakültesi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye
[4]Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Tıp Fakültesi, Tobb Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Giriş ve Amaç: Bitkisel ilaçlar geleneksel halk tıbbında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu çalışmada, halk tıbbında anti-trombotik olarak kullanılan yeni bir Türk bitkisel preparatın (TBP) HUVEC üzerindeki etkilerinin *in vitro* hücre testleri ve proteomik analizlerle araştırılması ve fenolik bileşen analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntem: Farklı bitkilerin kısımlarından (Türk yeşil çay yaprağı, tarçın kabuğu, nane, kekik, çörek otu gibi) elde edilen TBP etanolik ekstresi yarı yarıya seyreltilerek HUVEC'lere belirli sürelerde uygulanmıştır. Daha sonra hücrelerden protein izolasyonu yapılarak proteomik analizler gerçekleştirilmiştir. Kontrol ve uygulama gruplarının protein profilleri 2D-PAGE ile karşılaştırılmış, belirlenen protein kümelerindeki proteinler kütle spektrometresi ve biyoinformatik analizler ile tanımlanmıştır. MTT testi ile sitotoksisite değerlendirilmiş ve VEGF'yi hedef alan immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Ayrıca seçilmiş standartlar kullanılarak HPLC ile fenolik bileşen analizi yapılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Proteomik analiz ile "calcium-independent phospholipase A2-gamma", "SH2B adapter protein 1", "mitochondrial uncoupling protein 2", ve "hyaluronan and proteoglycan link protein 4" proteinleri tanımlanmıştır. Bu proteinler kontrol ve uygulama grupları arasında farklılık göstermektedir. Ayrıca immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre VEGF ifadesi de gruplar arasında farklılık göstermiştir. HPLC analizi, ekstrenin syringik asit, klorojenik asit gibi fenolik asitleri içerebileceğini göstermiştir ancak miktarları düşüktür.Tanımlanan proteinlerin hemostaz ve tromboz ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu proteinlerin ifadesindeki değişimler, TBP'nin etki mekanizmasına katkı sağlıyor olabilir. VEGF'nin de benzer şekilde venöz tromboz ile etkileşimde olduğu bilinmektedir. Ekstre, fenolik bileşenler dışında başka maddeler de içerebilir ve etkisinde de büyük olasılıkla içerdiği tüm bileşenlerin sinerjistik etkileri rol oynamaktadır. Kapsamlı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar ile halk tıbbında kullanılan preparatın etkileri ve içeriği daha detaylı bir şekilde ortaya koyulabilecektir.

Anahtar kelimeler: VEGF

A

Abanuz, Selen 113
Abdullayeva, Nigar 347
Acay, Baran 227
Acıpayam, Can 15, 186
Açar, İbrahim Halil 385
Adıgüzel, Cafer 11
Agha, Ibrahim Yakoub 173
Ağaoğlu, Nihat Buğra 311, 340
Ahadzade, Ali 198
Ahlatcı, Fatih Alper 270
Ainchwar, Sanika 240
Akansu, İlknur 312
Akar, Nejat 120, 388
Akarsu, Murat 306, 309, 317, 329
Akay, Bengü Nisa 135
Akay, Olga Meltem 112, 133, 142, 151, 159, 211, 224, 237, 308, 326
Akbaş, Hilal 124
Akbayram, Sinan 136
Akboğa, Fatih 135
Akbulut, Hakan 177
Akbulut, Mehmet Hakan 147, 181
Akbulut, Yusuf Emre 382, 384
Akcan, Mediha 290
Akçay, Arzu 136, 173
Akdemir, Ümit Özgür 129
Akdeniz, Aydan 320
Akıncı, Burcu 115, 130, 136, 173
Akıncı, Sema 279, 280, 362, 366, 369
Akı, Şahika Zeynep 365
Akkaya, Elif 134
Akkaya, Eyyüp 284, 287, 295, 297, 301, 310, 327, 354, 358, 376, 386
Akkurd, Derviş Murat 258
Akkuş, Çiğdem 278
Akman, Büşra Tuğçe 365
Akman, Canan 137
Akmercan, Ahmet 304
Akmercan, Çağla Eyüpler 304
Akpınar, Seval 339, 373
Aksoylar, Serap 136
Aksoyoğlu, İlknur 174
Ak, Suat Hilal 379
Aksu, Emre 336, 354
Aksu, Tekin 132, 284, 291
Aktaş, Elif Gizem 203, 240
Aktaş, Safiye 165
Aktekin, Ali 296
Akyay, Arzu 136
Akyol, Gülşah 132, 178, 210, 245, 252, 257, 274, 281, 283, 290
Akyol, Merve 237, 288
Akyürek, Armağan 189
Alacacıoğlu, İnci 112, 116, 160, 207, 220, 295, 327, 328, 331, 374
Alacacioglu, Inci 352
Alandete, Juan 128
Albayrak, Canan 164, 236
Albayrak, Davut 164, 236
Albayrak, Hayrunisa 302
Albayrak, Hayrunnisa 267, 313
Albayrak, Mehmet Kağan 164
Albayrak, Murat 114, 177, 259, 282, 287, 385
Alemdar, Mustafa Serkan 188, 379
Alhan, Fadime Nurcan 170
Alhan, Nurcan 188, 318, 379
Ali, Rıdvan 114, 200, 242, 251, 288, 294
Alkış, Nihan 112
Altar, Utku 150
Altay, Merziye 244
Altındal, Şermin 226, 281
Altındırek, Didem 126, 169
Altunbaş, Merve 183
Altungöz, Oğuz 331
Altunok, Oğuz 235
Altunsoy, Emel 162
Altuntaş, Fevzi 308
Altun, Zekiye 165
Amanvermez, Ufuk 311, 340
Anar, Ayla 165
Andaç, Berk 321, 342
Andıç, Neslihan 187, 195, 206, 210
Antmen, Bülent 136, 176
Apak, Fatma Burcu Belen 219
Aral, Yusuf Ziya 290
Aras, Beyhan Durak 142, 206
Aras, Merih Reis 259, 282, 287, 385
Aras, Seda 311
Arat, Mutlu 66, 130, 137, 356, 361, 387
Arıca, Deniz 365
Arısüt, Işıl Seren 157
Ariç, Mert 238
Ar, Muhlis Cem 142, 143, 148, 158, 183, 195, 198, 205, 219, 223, 227, 234, 241, 271, 345, 374, 380
Arslan, Ahmet Melih 220
Arslan, Cemre Gönenç 206
Arslan, Eray 307
Arslanoğlu, Enes 365
Arslan, Önder 119, 130, 147, 154, 165, 176, 213, 232
Arslan, Öykü 249, 325, 340
Arslan, Süleyman 346
Artan, Sevilhan 142
Artuç, Can 204
Asarcıklı, Fikret 331
Aslan, Ceyda 116
Aslan, Elif Sibel 113
Aslan, Erge 208
Aslan, Nevin Alayvaz 282, 316, 318, 329
Aslan, Vahap 142
Asma, Süheyl 194
Atagündüz, Işık 179, 234, 253, 292, 304
Ataseven, Eda 165
Ataş, Ünal 188, 379
Atay, Didem 173
Atay, Lütfiye Özlem 129
Atay, Memiş Hilmi 256, 305
Atesoglu, Elif Birtas 112
Ateşoğlu, Elif Birtaş 133, 151, 159, 211, 224, 326
Atik, Tahir 162
Atlı, Bilge 379
Atlı, Zeynep 142
Avcı, Burcu Altındağ 339, 373
Avcı, Duygu Nurdan 194
Avcı, İsmail Mustafa 253
Ayaz, Metehan 190
Ayçiçek, Ali 278, 341
Aydemir, Gözde Güvercin 162
Aydın, Berrin Balık 115, 184
Aydın, Emsal 296
Aydın, Eylül 146, 212
Aydınok, Yeşim 130, 156, 162, 171, 277, 376, 382
Aydın, Rifat Furkan 176
Aydın, Şeniz Öngören 114
Aydın, Şerif Öner 255, 258, 260
Aydın, Tahacan 219, 380
Aydın, Tunç 137
Aydın, Yıldız 271
Aydogdu, Selime 357
Aydoğan, Merve 147, 181, 265
Aydoğdu, İsmet 114
Aydoğdu, Selime 186, 324, 331
Ayer, Mesut 112, 247, 249, 325, 340
Aygün, Bilal 177
Aygüneş, Utku 176
Aygün, Hande 170
Aygün, İsmail Eray 328
Aygün, Şinasi 119
Ayhan, Beycan 120
Ayhan, Cansu Melek 204
Ayhan, Elif Yiğit 197, 286
Ayhan, Yavuz Selim 165
Aykaş, Fatma 199, 345, 358
Aykut, Mahbube Figen 386
Aylı, Meltem 202
Aytan, Pelin 80, 150
Ayyıldız, Orhan 114
Ay, Yılmaz 103

B

Baber, Ahmet Faruk 248
Balasar, Özgür 124
Balcı, Yasemin Işık 290
Balkan, Can 130, 156, 171, 277, 376, 382
BALKAN, Can 18
Baltacı, Zehra 189
Bal, Zümrüt Şahbudak 156
Barışta, İbrahim 114
Baskın, Sıdıka Esra 219
Başaran, Bora 141
Başaranoğlu, Hatice Fırat 320
Baş, İlke 152
Başlar, Zafer 142, 143, 148, 198, 205, 223, 234, 241, 271, 374, 380
Batur, Derya Selim 336, 354
Baydar, Mustafa 210, 245, 252, 257, 285, 290
Baygül, Arzu 151
Bayhan, Turan 89, 163, 332
Baylan, Alev Gül 359
Bayrak, Meltem 380
Bayramova, Ayten 256
Baysal, Mehmet 127, 380
Baysal, Serpil 123, 132, 281
Beköz, Hüseyin 112, 184
Beköz, Hüseyin Saffet 114, 115, 256, 308, 334
Beksaç, Meral 114, 119, 121, 130, 147, 154, 165, 176, 203, 213
Bektaş, Ezgi 382
Bektaş, Nizamettin 123, 132, 281
Bektaş, Özlem 78
Bektaş, Özlen 336, 354
Bektaş, Zeynep 309
Berber, İlhami 335, 346
Besli, Sena Beyazyıldırım 339
Beşışık, Sevgi 145, 308
Beşışık, Sevgi Kalayoğlu 114, 196, 199, 321, 323, 327, 342
Beyler, Özlem 288
Bezirhan, Veysel Bilgehan

204
Biçim, Soykan 335, 346
Bilgen, Hülya 184
Bilici, Mustafa 162, 169
Bilir, Özlem Arman 275, 332
Blaise, Didier 173
Boğa, Can 115, 150, 194
Bolaman, Ali Zahit 216, 217, 246, 295, 306, 351
Bongirwar, Arav 240
Bostan, Emel 249, 325
Bozdağ, Sinem Civriz 130, 135, 147, 154, 165, 176, 203, 213
Bozer, Denis 300
Bozer, Denis Sabriye 303
Bozkaya, İkbal Ok 136
Bozkına, Zehra Akşit 160
Bozkurt, Betül 139
Bozkurt, Emine 283
Bulduk, Tuba 202
Bulut, Ezgi 297
Buran, Ayşen Hazal 315
Burko, Ezgi 298
Bülbül, Hale 116
Bülbül, İrem Sena 234
Büyükkurt, Nurhilal 75, 194
Byeisyen, Botakuz 139

C

Canatan, Duran 162, 359
Candar, Ömer 200, 242, 251, 288
Can, Ferda 177, 279, 280, 362, 366, 369
Cangül, Şule Ünal 132
Canöz, Özlem 377
Canpolat, Cengiz 340
Cartı, Özgür 290
Castello, Buket Erer Del 136
Cavo, Michele 119
Cebeci, Kübra 141
Cebeci, Selin 143
Celilova, Sevil 283, 310
Celkan, Tiraje 167
Celkan, Tiraje Tülin 194
Ceran, Funda 242
Ceylan, Ahmet Cevdet 163
Chantepie, Sylvain 173
Cırık, Salih 335, 346
Cinli, Tahir Alper 125, 238, 261, 268, 272, 276, 279, 281, 383, 384
Corrons, Joan Lluis Vives 359
Coşkunpınar, Ender 149, 293
Cömert, Melda 202

Ç

Çağırgan, Seçkin 114
Çakır, Ersin 351
Çakır, Halil Mete 142
Çakırsoy, Didem 113
Çakmak, Dilan Serap 268
Çakmaklı, Hasan Fatih 115, 341
Çakmak, Özgür 363
Çalışkan, Ümran 155, 259, 301
Çekdemir, Demet 150
Çelebi, Gülçin 293
Çelen, Suna 139
Çelik, Serhat 116, 153, 178, 308
Çelikzencir, Huriye 249
Çeneli, Özcan 114, 289, 307, 353
Çetin, Gülay 199, 345
Çetingül, Nazan 165
Çetinkaya, Fahriye Duygu Uçkan 132
Çetinkaya, Nur Seda İbili 196
Çetinkaya, Rahmi 295, 351
Çetinkaya, Rıza Aytaç 122
Çetin, Mustafa 178
Çetin, Taha 363
Çetin, Türker 94
Çevik, Esin 137
Çınar, Esma 296, 359
Çınarsoy, Murat 337, 343
Çiftçiler, Rafiye 124, 127, 283, 322
Çilek, Neslihan 133
Çilingir, Oğuz 142
Çim, Abdullah 162
Çintay, Musa 309
Çipil, Handan 373
Çoban, Elife 341
Çopur, Mehmet 227
Çubukçu, Sinem 200, 242, 251, 288

D

Dablan, Enver 203, 222
Dağdaş, Simten 242
Dağlıoğlu, Durdu 204
Dağlı, Sinemis Çetin 278
Dağ, Mikail 253, 322
Dalle, Jean Hugues 173
Dal, Mehmet Sinan 112, 308
Daloğlu, Hayriye 136
Dalva, Klara 120, 121
Damirkhanli, Firuza 219
Daşdemir, Selçuk 141
Davulcu, Eren Arslan 127, 284, 287, 295, 297, 301, 310, 327, 354, 358, 376, 386
Davutoğlu, Nur Oğuz 142, 187, 195, 206, 210
Dede, Ali 129
Dedeoğlu, Özen 292, 304
Dedeoğlu, Tuğbanur 229
Değirmenci, Başak Bostankolu 129, 172, 189
Demirağ, Bengü 165
Demir, Ahmet 136
Demir, Ahmet Muzaffer 114, 183, 208, 209, 211, 262, 297, 377
Demiralp, F. Duygu Özel 120, 388
Demir, Burçak 125, 235, 268, 276, 279, 383
Demir, Cengiz 288
Demircioğlu, Sinan 278, 289, 348, 352, 353
Demircioğu, Sinan 307
Demirci, Ufuk 208, 209, 211, 262, 297, 377
Demir, Derya 136
Demirel, Gülderen Yanıkkaya 36
Demirer, Taner 130, 147, 154, 176, 213
Demir, Gözde 305
Demirkan, Fatih 114, 160, 207, 295, 328, 331, 374
Demirkır, Ece 128
Demir, Selcan 266
Demirtaş, Derya 234, 253, 304
Deniz, Günnur 135
Deniz, Kemal 178
Derebaşı, Furkan 276
Deveci, Burak 112, 114, 178, 308
Devrim, İlker 56
Dikbaş, Oğuz 296
Dik, Hande 293
Dikici, Hatice Zeynep 307, 353
Dilek, İmdat 279, 280, 362, 366, 369
Dinç, Bedia 134
Dinçkal, Mustafa 246
Dirican, Ahmet 227
Doğan, Ahmet 313
Doğan, Ali 278, 309, 337
Doğan, İlkay 258
Doğan, Narin Yıldırım 309
Doğan, Öner 237
Doğru, Ömer 311
Doğu, Figen 341
Doğu, Mehmet Hilmi 226, 382
Dokumacı, Mehmet 303
Dolapcı, Erkam 171
Döngelli, Hüseyin 314
Dronamraju, Nalina 173
Duchêne, François 173
Duman, Soner 293
Durak, Selin 246
Durak, Taner 248
Duran, Osman Fırat 176
Durmazer, Esra Nur 323
Dursun, Recep 352
Durukan, Ahsen Nur 306

E

Ece, Dilek 130, 156, 171, 186, 277, 324, 357
Eker, İbrahim 122, 191, 277, 322
Ekici, Buse 209
Ekinci, Ömer 337
Elek, Muhammer 113
Elibol, Tayfun 127
Elli, Murat 136
Elmas, Muhsin 191, 322
Elverdi, Tuğrul 142, 143, 148, 158, 183, 195, 205, 223, 227, 234, 241, 271, 355, 374, 380
Elver, Özde 282, 316, 329
Erbilgin, Yücel 126, 167, 169
Ercan, Tarık 127, 292, 304, 310
Erçalışkan, Abdülkadir 183, 234, 380
Erdağ, Taner Kemal 165
Erdem, Ramazan 345
Erdem, Simge 145, 149, 196, 199, 293, 321, 323, 327, 342
Erdoğan, Duygu Seyhan 148
Erdoğan, Ebru 263
Erdoğan, Elçin 116
Erdoğan, Gökçe 148
Erel, Özcan 386
Eren, Funda 386
Eren, Özgür Can 133
Ergin, Kemal 351
Ergün, Mustafa Çağrı 289
Erkasar, Funda 201
Erkek, Esra Turan 370
Erkoca, Aybike 220
Erkoç, Merve 319
Erkurt, Mehmet Ali 335, 346
Erkut, Nergiz 336, 354
ERKUT, Nergiz 69
Ermiş, Gül Yavuz 147, 154, 181
Eroğlu, Celalettin 377
Eroğlu, Nilgün 191, 263, 322
Erol, Haşim Atakan 267, 302, 313
Erol, Veysel 318
Ersal, Tuba 177, 200, 242, 251, 288, 294
Ersan, Fatma Gül 291
Ersoy, Fadime Dursun 177
Ersoy, Gizem Zengin 136
Ertem, Mehmet 341
Erten, Remzi 278
Erten, Şükran 176
Esen, Ramazan 309

Esim, Özgür 122
Eşkazan, Ahmet Emre 126, 127, 142, 143, 148, 158, 195, 198, 205, 223, 227, 241, 252, 271, 374, 380
Eyüpoğlu, Selin Aytaç 132, 284, 291

F

Farajli, Mayis 374
Fareed, Jawed 151, 240, 332, 349, 351, 362, 368, 370
Ferhanoğlu, Burhan 112, 151, 159, 224, 237, 308
Fetiyeva, Svetlana 245
Fettah, Ali 2
Fidan, Kamil 290
Fidan, Kemal 210, 252, 257, 274, 283
Friedman, Howard S. 128

G

Gadirova, Aynur 274
Garud, Sagar 368
Gazioğlu, O. Oğuz 281
Gazioğlu, Osman Oğuz 132
Gedük, Ayfer 150, 177, 267, 302, 313
Gelmez, Metin Yusuf 135
Gemici, Ali İhsan 150
Genç, Emine Eylem 127, 280
Genç, Yaren Nisa 356
Gerçeker, Emre 291
Gerçeker, Gülçin Özalp 263, 277
Gonca, Hediye 269
Göğüs, Başak 191
Göğüş, Başak 322
Gökçebay, Dilek Gürlek 163, 275, 332, 386
Göker, Hakan 116, 191
Gökmen, Ayla 130, 232
Gökten, Murat 270
Göktepe, Şebnem 141, 156, 277
Göktepe, Şebnem Önen 130, 171
Göktepe, Şerife Şebnem Önen 152
Göktolga, Gülseren Erkoca 330
Göktürk, Derya 244
Gönen, Zeynep Burçin 178
Gören, Deniz 137, 356, 361, 387
Göze, Hasan 261, 272, 276, 279, 281, 383
Gulladyyev, Jepbar 356, 361, 387
Gücüyeter, Özge 230
Gülbaş, Zafer 112
Gülen, Hüseyin 371
Güler, Elif 170, 185
Güler, Nil 248, 282, 316, 318, 329
Gülşen, Murat Taner 258
Gültürk, Emine 135, 244, 284, 287, 295, 297, 301, 310, 327, 354, 358, 376, 386
Gümrük, Fatma 132, 284, 291
Gümüş, Aysucan 293
Gümüşsoy, Mesut 222
Günay, Burak 297
Günaydın, Ömür Selin 113
Gündem, Gonca Gül 129
Günden, Gülçin 142
Gündoğan, Begümhan Demir 165
Gündoğdu, Müge 136
Gündüz, Ayşegül 148
Gündüz, Eren 114, 142, 187, 195, 206, 210
Gündüz, Kübra 149, 293
Gündüz, Mehmet 174, 229
Güneş, Ahmet Kürşat 150
Güneş, Ajda 293, 300, 303
Güneş, Burçak Tatlı 265
Güneş, Gürsel 38, 127
Güneş, Mustafa 298, 300
Güney, Tekin 279, 280, 362, 366, 369
Günver, Mehmet Güven 141
Gürkan, Emel 114, 168
Gürman, Günhan 130, 147, 154, 176, 181, 213, 265
Gürsoy, Kemal 359
Gürsoy, Vildan 127, 197
Güven, Burak 227
Güven, Hulusi 190
Güven, Mustafa 240
Güven, Serkan 127, 352
Güven, Zeynep Tuğba 377
Güzel, Aslı Berivan 277
Güzelküçük, Zeliha 163, 275, 332
Güzel, Süleyman Sami 195, 223

H

Hacıbekiroğlu, Tuğba 86
Hacıhanefioğlu, Abdullah 114, 302, 313
Hacıhanifioğlu, Abdullah 267
Hacıoğlu, Sibel Kabukçu 114
Hançerli, Özgü 278
Hanoğlu, Sümeyye 244
Hasanbaşoğlu, Berivan Tuğba 195
Hasançebi, Gül Cebecioğlu 336, 354
Haskoloğlu, Şule 341
Hatipoğlu, Mesut Buğra 365
Hatipoğlu, Tevfik 165
Hazar, Volkan 136, 139
Hazır, Canan 295
Hazır, Selçuk 295
Hekimgil, Mine 136, 246
Hekimsoy, İlhan 363
Hemşinlioğlu, Cansu 113
Hidayet, Emine 335, 346
Hindilerden, Fehmi 135, 284, 287, 295, 297, 301, 310, 327, 354, 358, 376, 386
Hindilerden, İpek Yönal 115, 135, 196, 199, 284
Hunutlu, Fazıl Çağrı 251, 288
Huq, Gülben Erdem 226
Huseynov, Valeh 218
Hu, Xiaozhou 165
Hüseynov, Valeh 245, 273, 274, 283, 310

I

Iltar, Umut 116
Iltar, Utku 170, 188, 318, 379
Işık, Esra 162
Işık, Melek 332
Işık, Sevgi 142

İ

İçli, Abdullah 289
İflazoğlu, Hüseyin 262, 377
İfran, Ahmet 174
İğci, Naşit 120, 388
İhtiyaroğlu, İlker 142, 183
İkincioğulları, Aydan 341
İleri, Talia 341
İLERİ, Talia 24
İlhan, Çiğdem 189
İlhan, Gül 33, 186
İlhan, Osman 130, 165, 213
İnce, Dilek 165
İnce, Elif 136, 341
İnce, Elif Ünal 115
İnce, İdris 116
İnci, Ayça 199
İpek, Yıldız 127, 325, 370
İşeri, Sibel Uğur 126

J

Jafarov, Alamdar 273
Jafarov, Alemdar 218
Jaradeh, Mark 151
Jeral, Nurhan Seda 304
Jones, Olcay Y. 178

K

Kaçar, Dilek 332
Kademli, Öznur 259
Kahraman, Selda 291, 298, 321, 363
Kakcı, Merve 207, 220, 295, 331
Kakçı, Merve 374
Kalkan, Öznur 294
Kalyon, Hakan 112, 133, 159, 224, 237, 326
Kamburoğlu, Burcu Bayram 213
Kanad, Nazmi 263, 277
Kanat, Nesibe Taşer 210, 230, 252, 257
Kanbay, Ferdi Cihangir 309
Kançağı, Derya Dilek 113
Kandemir, Şerif Ahmet 289
Kan, Sevcan 256
Kansoy, Savaş 136
Kantarcı, Eda 271
Kantarcı, Eda Nuhoğlu 183, 195, 227, 234, 238, 355, 380
Kantarcı, Fatma Eda Nuhoğlu 198, 223, 241
Kantarcı, Mert 382
Kantarcioglu, Bulent 151, 240, 332, 349, 351, 362, 368, 370
Karaca, Mine 189
Karaca, Mustafa 188, 379
Karadağ, Fatma Keklik 136, 246, 300, 323
Karadaş, Nihal 130, 141, 152, 156, 162, 171, 277, 376, 382
Karadeniz, Mine 191
Kara, Fatih 359
Karagöz, Doğukan Can 204
Karagün, Barbaros Şahin 136, 176
Karahan, Zeynep Ceren 203
Karaibrahim, Ayşe 296
Karakaş, Zeynep 157, 162, 167, 169
Karakaya, Burak 207
Karakaya, Bülent 147, 154, 181
Karakoç, Alican 205
Karakoç, Metehan 347
Karakök, Metin 258
Karakurt, Neslihan 71, 230
Karakuş, Fatma Esen 249
Karakuş, Gözde 113
Karakuş, Sema 114, 365
Karakuş, Volkan 112, 116, 127, 199, 345, 358
Karakükçü, Musa 136

Karaman, Serap 157, 167, 169
Karaosmanoğlu, Merve 317
Karapınar, Bülent 141
Karapınar, Deniz Yılmaz 130, 141, 152, 156, 171, 277, 376, 382
KARAPINAR, Deniz YILMAZ 20
Kara, Soner Sertan 290
Karasu, Gülsün 136, 139
Karataş, Aylin 295
Karataş, Aylin Fatma 207, 220, 328, 374
Karışmaz, Abdülkadir 226
Kartı, Sami 308
Kar, Yeter Düzenli 191, 263, 322
Kasap, Murat 113
Kasapoğlu, Melis Özyazganlar 354
Kasar, Mutlu 115
Kavaklı, Kaan 130, 156, 171, 277, 376, 382
Kaya, Ahmet 335, 346
Kaya, Bahattin Engin 289
Kaya, Emin 335, 346
Kaya, Hatice 282
Kayalı, Serap Kirkiz 157
Kaya, Ömer Vural 159, 224
Kaya, Selin Küçükyurt 158, 195, 198, 219, 223, 241, 355, 380
Kaya, Zühre 108, 157, 367
Kaygusuz, Gülşah 121
Kaygusuz, Nurcan Özbaş 249, 325
Kayış, Deniz 369
Kaymak, Gamze 359
Kaynar, Leylagül 114, 115, 153, 178, 184, 308, 334
Kaynar, Leyla Gül 256
KAZANCI, Elif Güler 27
Kebudi, Rejin 180, 334, 342
Keklik, Muzaffer 112, 123, 132, 153, 178, 210, 245, 249, 252, 257, 274, 281, 283, 290, 377
Keleş, Yağmur Yatkın 225
Kelkitli, Engin 256
Kendir, İsmail Can 282, 329
Keskin, Dilek 305, 306, 309, 317, 329, 330
Kestane, Merve 336, 354
Khurami, Fatma Aksoy 303
Kılçık, Rabia Deniz 134
Kılıç, Ceyda 234
Kılıç, Hasan Basri 156
Kılıç, Suar Çakı 186, 324, 331, 357
Kılıç, Zişan Asal 141
Kılınç, Ahmet 345
Kılınç, İbrahim 155
Kıraç, Vural 137, 356, 361, 387
Kırcalı, Ekin 222, 240, 343, 348
Kırkızlar, Hakkı Onur 150, 208, 211
Kırkızlar, Onur 42, 262, 377
Kırkızlar, Tuğcan Alp 208, 262, 377
Kırkoğlu, Ayşe Merve 327
Kırmaz, Ayşe Tuğçe 220
Kır, Selin 246
Kıvrak, Hale 165
Kinet, Tülay Zengin 379
Kirkiz, Serap 367
Kis, Cem 194
Knauf, Wolfgang 119
Koca, Ebru 365
Kocaefe, Yusuf Çetin 156
Kocaer, Sinem Burcu 334
Koca, Tuba Güllü 200, 242, 251, 288
Koçak, İrem Asuman 296
Koçak, Ülker 157, 367
Koç, Alper 345
Koç, Begüm Şirin 186, 324, 331, 357
Koç, Gülizar 141
Koganti, Neha 362
Korkmaz, Ümit 132, 281
Korukluoğlu, Gülay 203
Kouta, Ahmed 349, 351
Koyuncu, Mahmut Bakır 177
Koyun, Derya 112, 130, 165, 167
Kozanoğlu, İlknur 58
Köker, Mustafa Yavuz 249
Köse, Volkan 134
Krishnevskaya, Elena 359
Kuku, İrfan 114, 335, 346
Kul, Ayşe Nilgün 235, 370
Kulkarni, Radhika 151
Kulkarni, Rahdika 368
Kuran, İbrahim 187
Kurnaz, Fatih 112
Kurt, Hatice Gaber 185
Kurtoğlu, Erdal 199, 345
Kurt, Selver 303
Kurucu, Burçak 291
Kuşkonmaz, Bülent Barış 132
Kutlay, Nükhet Yürür 341
Kutluk, Tezer 165
Kuzu, Işınsu 119, 121, 165, 373
Küçük, Can 165
Küçükcankurt, Fulya 167
Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 306
Küçük, Eda 354
Küçükkaya, Reyhan 127
Küçükosmanoğlu, İlknur 253
Küçükyurt, Selin 183, 205, 227, 234, 238, 252, 271
Külekci, Aslıhan Ugur 359
Küpesiz, Alphan 185
Küpesiz, Funda Tayfun 170, 185
Küpesiz, Osman Alphan 148, 170
Kürekçi, Derya Deniz 112, 177
Kütük, Sinan 249

L

Labopin, Myriam 173
Laçin, Nurdan 234
Laddu, Atul R 151, 240, 332, 349, 351, 362, 368, 370
Lin, Peggy L. 128

M

Malbora, Barış 136
Malkan, Ümit Yavuz 116, 191
MALKAN, Ümit YAVUZ 99
Mammadli, Heydar 176
Mammadova, Nuray 274
Manasanch, Elisabet E. 119
Mandacı, Neslihan Şanlı 245, 274, 283
Maral, Senem 150
Martin, Richard 173
Martin, Thomas 119
Mastanzade, Metban 145, 196, 199, 345
Mehtap, Özgür 112, 116, 211, 267, 302, 308, 313, 372
Melek, Elif 184, 256
Meltem, Emine 238
Memmedova, Aygül 302
Memmedova, Eldane 285, 290
Men, Ayşe Mine Önenerk 355
Mengüç, Meral Uluköylü 263
Meral, Adalet 136
Mersin, Seda 319
Mersin, Sinan 127, 372
Mertoğlu, Ege 356
Metin, Ayşe 332
Millimaggi, Giuseppe 359
Mohty, Mohamad 173
Mumuziev, Rashid 137
Mutlu, Yaşa Gül 184, 256

N

Nacarkahya, Gülper 258
Nalbantoğlu, Emine Ayça 159, 224
Nalçacı, Meliha 145, 196, 199
Navaratnam, Prakash 128
Nazlıgül, Esra 145
Neşelioğlu, Salim 386
Nezerli, Firengiz 310
Ng, Özden Hatırnaz 126, 146, 212, 311, 340
Nurcan, Şükran Erdem 158

O

Oğuz, Fatma 115
Okan, Vahap 225, 258, 313
Oktay, Gönül 186
Okumuş, Aysu 327
Okur, Hasan 269
Olcar, Sercan 183
Olcay, Lale 219
Olgun, Nur 165
Oluk, Beyza 196, 327
Onar, Mediha İrem 216
Ordu, Aylin 137
Ordu, Merve 126
Orhan, Bağnu 261
Orhan, Bedrettin 200, 242, 251, 286, 288, 294
Ortaboz, Damla 183, 195, 198, 223, 227, 234, 238, 241, 271, 355, 380
Ortaköylü, Melek Yaman 341
Ortan, Gülşah 156
Osmanbaşoğlu, Emre 114, 159, 224, 237, 326
Ovalı, Ercüment 113, 263
Oyacı, Yasemin 125
Ozkan, Tuba 198

Ö

Öcal, Duygu 203
Öksüz, Nejat Emre 192, 343
Öksüz, Sinem Başak 192
Öksüz, Sinem Başak Tan 120, 343
Öktem, Fatma 292
Önder, Gizem Şentürk 311
Öngören, Şeniz 142, 143, 148, 195, 198, 205, 223, 241, 271, 374, 380
Ören, Hale 137, 312, 315
Örüncü, Mehmet Berk 119
Özbalak, Mustafa Murat 145, 196, 199
Özbaş, Hasan Mücahit 296, 359

Özbek, Namık 136
Özbek, Namık Yaşar 163, 275, 332
Özbek, Uğur 126, 146, 212, 311, 340
Özbülüç, Havva Parlatan 259
Özcan, Damla 252
Özcan, Muhit 112, 119, 121, 130, 135, 147, 154, 165, 167, 176, 177, 181, 203, 213, 232, 373
Özçelik, Berfin 268, 382, 384
Özçelik, Emine Tülay 137
Özçelik, Nurcan 137
Özdemir, Ali 201
Özdemir, Çiğdem 309
Özdemir, Deniz Berk 298
Özdemir, Evren 291, 298, 321, 363
Özdemir, Gül Nihal 167
Özdemir, Hamiyet Hekimci 130, 156, 171, 376, 382
Özdemir, Özkan 146, 212, 311, 340
Özdemir, Zehra Narlı 127
Özdemir, Zekiye 359
Özdoğu, Hakan 114, 194
Özek, Gülcihan 136
Özen, Can 167
Özen, Filiz 298, 300
Özen, Mehmet 174
Özer, Ekin Kartal 134
Özer, Erdener 165
Özer, Tuğba Belgemen 298, 300
Özeş, Osman Nidai 148
Özet, Gülsüm 114, 242
Özgüroğlu, Mustafa 219
Özgür, Yasemin 249, 325, 340
Özkalemkaş, Fahir 112, 116, 177, 197, 200, 242, 251, 286, 288, 294
Özkan, Tuba 205, 227, 238, 241
Özkınay, Ferda 162
Özkocaman, Vildan 197, 200, 242, 251, 286, 288, 294
Özkorucu, Duygu Yıdırgan 341
Özkorucu, Duygu Yıldırgan 278
Özkul, Yusuf 178
Özkurt, Zübeyde Nur 114, 129, 172, 367
Özlük, Dilek Özden 199
Özlük, Özden 145
Özmen, Çağlar 168
Özmen, Deniz 127, 158, 183, 195, 205, 223, 227, 234, 241, 271, 355, 380
Özmen, Hüseyin 132, 281
Özsan, Güner Hayri 150, 160, 177, 207, 295, 328, 374
Özsan, Hayri Güner 331
Özsan, Nazan 136, 165, 293
Öztüfekçi, Şevval 285
Öztürk, Burak 285, 290
Öztürk, Cemaleddin 190
Öztürk, Erman 31
Öztürk, Gülyüz 115, 136, 173
Öztürk, Hacer Berna Afacan 259, 282, 287, 385
Öztürkmen, Aslı Yüksel 284, 287, 297, 301, 310, 327, 354, 376, 386
Öztürkmen, Asli Yüksel 358
Öztürkmen, Seda 136, 139
Öztürkmen, Yüksel Aslı 295
Öztürk, Pelin 234
Öztürk, Zübeyde Nur 189
Öztürlk, Emine 352
Özyürek, Emel 29

P

Palak, Ozan 199
Pashayev, Tural 303
Patır, Damla Çağla 347
Patır, Püsem 127, 199
Patil, Roumika 351, 370
Patkar, Isha 349, 368
Pehlivan, Fatma Seher 363
Pehlivan, Mustafa 114, 125
Pehlivan, Sacide 125
Peker, Selen 120
Pekgüç, Ebru 151
Pektaş, Gökhan 369
Pektaş, Özgür 128
Pepeler, Mehmet Sezgin 242
Pınar, İbrahim Ethem 116, 197, 200, 251, 286, 303
Pınarlı, Faruk Güçlü 157
Piacentini, Giorgio 359
Polat, İbrahim 341
Polat, Merve Gökçen 116, 267, 302, 313

R

Rahimova, Aysel 241
Ranjan, Shivangi 240
Ratip, Siret 263
Ray, Priya 332
Rege, Anaya 370

S

Saba, Rabin 178
Saçlı, Beste Yüksel 232
Sadigova, Sevinj 285
Sağlam, Buğra 337, 343
Sakcı, Elif 196, 321
Sakçı, Elif 323, 342
Sakız, Damlanur 284
Saldoğan, Muhammed Ali 227
Salihoğlu, Ayşe 142, 143, 148, 158, 195, 198, 205, 223, 227, 238, 241, 271, 355, 374, 380
Salim, Ozan 114, 170, 177, 188, 211, 308, 318, 379
Sanctis, Vincenzo De 359
Sargın, Fatma Deniz 115
Sargın, Gökhan 217
Sarıcı, Ahmet 346
Sarıer, Aysun 172
Sarper, Nazan 136, 162
Savaş, Emine Merve 172, 189
Sawant, Malvika 370
Saydam, Güray 114, 136, 246, 300, 303, 323
Saygılı, Fatih 291
Sayın, Selim 202
Sayitoğlu, Müge 126, 167, 169
Seçgen, Nazlı 284
Selçuk, Sinem Nur 291
Selim, Cem 337, 343
Selimoğlu, Cemile 279, 362
Serin, Huriye 261
Serin, İstemi 125, 184, 204, 216, 226, 235, 238, 261, 268, 272, 276, 279, 281, 315, 382, 383, 384
Sertdemir, Ahmet Lütfi 289
Sert, Esra 199, 330
Seval, Güldane Cengiz 119, 120, 121, 130, 135, 147, 154, 165, 176, 177, 181, 203, 213, 240
Seven, Aşir Eren 338
Sevgili, Bahar 303
Sevindik, Ömür Gökmen 112, 128, 150, 184, 235, 256, 358, 383
Seyahi, Nurhan 142, 219
Seyis, Utku 113
Seyithanoğlu, Deniz 145
Seymen, Hülya 151
Sezer, Serdar 120, 192
Shabanova, Shahla 218
Shabanova, Shehla 273
Sırakaya, Murat 134
Siddiqui, Fakiha 332, 349, 351, 362
Siviş, Zuhal Önder 130, 165
Sivrice, Ayşe Çiğdem 303
Solak, Ezgi 283
Solak, Serdar 297
Solgun, Hüseyin Avni 278, 341
Solgun, Sleva 341
Soydan, Ender 232
Soyer, Nur 300, 303
Soyer, Nur Akad 323
Soysal, Teoman 126, 142, 158, 205
Sökmen, Benginur 340
Sönmez, Abdi İbrahim 275, 313, 344
Sönmez, Derya 261
Sönmez, Esra Esmeray 165
Sönmez, Mehmet 112, 114, 177, 308, 336, 354
Sönmez, Özge 142
Sucuoğlu, Emir 246
Sudutan, Tuğçe 167
Sulu, Cem 252
Sunu, Cenk 308
Suyanı, Elif 226

Ş

Şahin, Deniz Gören 130
Şahin, Fahri 183, 303
Şahin, Handan Haydaroğlu 44, 258, 275, 344
Şahin, İlayda 146, 212
Şahin, Sait Emir 199
Şahin, Şifa 157
Şahin, Uğur 130, 232, 373
Şahin, Yeliz İlkem 176
Şanal, Kamil Uğur 155
Şanlı, Hatice 135
Şanlı, İlkan 340
Şanlı, Neslihan Mandacı 132, 252
Şanlı, Neslihan Mandalcı 290
Şaşmaz, İlgen 50, 176
Şekerci, Ömer 207
Şeker, Ömer 295, 331, 374
Şencan, İrfan 385
Şenel, Gülçin Benbir 148
Şengöz, Ceyda Özçelik 336, 354
Şengül, Demet 296
Şen, Hilal Susam 277
Şenol, Başak Koç 180
Şenol, Berrak Çağla 168
Şentürk, Gizem 340
Şimşek, Ayşe 155, 259, 301
Şimşek, Fatma Tülin 232

T

Tabak, Ömür 329
Taghiyeva, Nigar 196, 327

Tanrıkulu, Funda Pepedil 177
Tan, Taner 159, 224, 326
Tanyıldız, Gülşah 157
Tarkun, Pınar 267, 302, 313
Taşçı, İlker 338
Taştan, Cihan 113
Tatlı, İmren 204
Tekbaş, Ali 225
Teke, Hava Üsküdar 187, 195, 206, 210
Tekgündüz, Emre 115
Tekgündüz, Sibel 278
Tek, İbrahim 232
Tekinalp, Atakan 150, 289, 307, 352, 353
Tekin, Mehmet Günhan 247, 249, 325, 340
Tekin, Tuba Özkan 158, 271, 355, 380
Tekkesşin, Funda 331
Tekkeşin, Funda 186, 324, 357
Tekle, Christina 119, 128
Temuroğlu, Aytül 266
Tepe, Ömer 168
Terzi, Özlem 278, 341
Tezel, Başak 359
Tığlıoğlu, Mesut 259, 260
Tığlıoğlu, Pınar 259, 260
Tırnova, Şirin Şahin 326
Tırnova, Şirin Zelal Şahin 159, 224
Tırnova, Zelal Şahin 151
Tiftik, Eyüp Naci 114
Timur, Çetin 141, 167, 232, 379
Tiryaki, Tarık Onur 115, 145, 196, 199
Tok, Birgül 359
Tokcan, Berkay 116
Tokdemir, Selçuk Sözer 116
Tokgöz, Hüseyin 155, 259, 301
Tolga, Şefika 201
Tombak, Anıl 112
TOMBAK, Anıl 5
Topçuoğlu, Pervin 84, 130, 147, 154, 165, 176, 177, 181, 203, 213
Toplutaş, Kübra Nur 205
Toprak, Selami Koçak 120, 130, 135, 147, 154, 165, 167, 176, 181, 203, 213, 240
Toptaş, Tayfur 112, 179, 204, 234, 253, 292, 304
Toros, Göknur Yapar 385
Torun, Deniz 338
Töbü, Mahmut 303
Tsukada, Nobuhiro 119
Tuğcu, Deniz 157, 162, 169
Tuğlular, Ayşe Tülin 292, 304
Tuğlular, Ayşe Tülin Fıratlı 114
Tuğlular, Tülin 179, 234, 253
Tuğlular, Tülin Fırat 308
Tuğlular, Tülin Fıratlı 304
Tuna, Ali Kürşat 289
Tunç, Ali 271
Turan, Raife Dilek 113
Turan, Seçil Karahisar 120, 388
Turan, Şuuri 267
Turgut, Burhan 114, 339, 373
Turgutkaya, Atakan 216, 217, 306
Turgut, Mehmet 112, 114, 177
TURHAN, Ayşe BOZKURT 7
Turna, Tuğçe Zor 200
Tüfekçi, Özlem 137, 312, 315
Türkcan, Büşra Topuz 157
Türker, Gamze 354
Türkmen, Hülya 371
Türk, Nilay Şen 248
Tüzün, Betül Kübra 303

U

Uçar, Beria Peren 148
Uçar, Mehmet Ali 385
Uçar, Mert 376, 382
Uğur, Bilge 202
Uğurel, Elif 133
Uğurlu, Erhan 318
Ulaş, Turgay 308
Ulu, Bahar Uncu 308
Ulusoy, Yusuf 249, 325, 340
ULUTİN, Turgut 91
Umut, Aytuğ 262, 377
Ural, Ali Uğur 174
Urlu, Selin Merih 116, 232
Uslu, Beyza Soylu 329
Utku, Ceren 136
Uygun, Kübra Yel 307, 348, 353
Uygunoğlu, Uğur 380
Uygun, Vedat 136, 139
Uzay, Ant 112, 146, 212, 308
Uzun, Ece 298
Uzun, Emine Selin 265
Uzun, Özcan 328

Ü

Ülger, Yasemin 341
Ümit, Elif 209, 377
Ümit, Elif G. 208, 297
Ümit, Elif Gülsüm 262
Ünal, Ali 153, 178, 210, 245, 252, 257, 274, 283, 285, 290
Ünal, Büşra 340
Ünal, Ekrem 136
Ünal, Nursina 234
Ünal, Serkan 269, 312, 334
Ünal, Şule 169
Ündar, Bülent 374
Ündar, Levent 170, 188, 318, 379
Ünlü, Aytekin 122
Ünüvar, Ayşegül 157
Üre, Ümit Barbaros 133, 159, 224, 326

V

Veliyeva, Şebnem 310
Vural, Ece 170, 188, 318, 379
Vural, Filiz 303, 347
Vural, Özge 157
Vurgun, Sertaç 188, 379
Vurğun, Sertaç 170, 318

W

Walenga, Jeanine 362

Y

Yağcı, Fatma Aktaş 325
Yağcı, Münci 129, 367
Yağın, Fatma Hilal 346
Yalçın, Cumali 200, 242, 251, 288
Yalçın, Koray 65, 113, 136, 139
Yalçın, Özlem 133
Yalman, Nevin 141, 232, 379
Yaman, Fatih 187, 195, 206, 210
Yanager, Burak 346
Yanık, Ahmet Mert 253, 304
Yaralı, H. Neşe 73
Yaralı, Hüsniye Neşe 134
Yaralı, Neşe 163, 275, 332
Yaşan, Mustafa 312
Yaşar, Akkız Şahin 130
Yaşartürk, Lalenur 294
Yaşkıran, Osman 348
Yavaşoğlu, Filiz 142, 187, 195, 206, 210
Yavaşoğlu, İrfan 216, 217, 246, 295, 306, 351
Yavaşoğlu, İrfan Yavaşoğlu 112
Yavuz, Ahmet Semih 359
Yavuz, Boran 160, 207, 220, 295, 328, 374
Yavuz, Furkan 227
Yazar, Abdullah 155
Yazar, Edibe Rana 234
Yazıcı, Pınar 141
Yazkaç, Ceren 323
Yeğen, Gülçin 323, 334, 342
Yeğin, Zeynep Arzu 105, 115, 129, 172, 189
Yenerel, Mustafa Nuri 145, 149, 196, 199, 293, 308, 330
Yener, Haydar Murat 141
Yenicesu, İdil 47
Yenigürbüz, Fatma Demir 136, 173
Yenihayat, Emel Merve 116, 267, 302, 313
Yeral, Mahmut 150
Yeşil, Edanur 201
Yeşilipek, Akif 136, 139
Yeşilyurt, Selin Gerekci 167
Yetkin, Nisa Akın 172
Yıldırım, Ayşen Türedi 371
Yıldırım, Eda Çalışkan 331
Yıldırım, Esin 134
Yıldırım, Murat 114, 202, 338
Yıldırım, Öznur 288
Yıldırım, Ülkü Miray 180, 331, 334
Yıldız, Abdüklerim 259
Yıldız, Büşra 176
Yıldız, Funda 194
Yıldızhan, Esra 127, 252
Yıldızhan, İncilay 135
Yılmaz, Asu Fergün 234, 253, 292, 304
Yılmaz, Ebru 136
Yılmaz, Fatma 259, 282, 287, 385
Yılmaz, Fatma Zehra Eraslan 179
Yılmaz, Fergün 112
Yılmaz, Güven 114, 325, 370
Yılmaz, Hülya 121, 154, 181
Yılmaz, Muhammed Selim 238
Yılmaz, Seda 253, 254, 264, 322, 346
Yılmaz, Selim 355
Yılmaz, Soner 122, 386
Yılmaz, Şebnem 137, 312, 315
Yılmaz, Umut 98, 126, 158, 183, 195, 198, 205, 223, 227, 234, 238, 241, 271, 355, 380
Yılmaz, Yasin 157, 169
Yiğit, Buğrahan 275
Yiğit, Emrehan 354
Yilmaz, Hülya 147, 176
Yokuş1, Osman 315
Yokuş, Osman 125, 204, 216, 226, 235, 238, 261, 268, 272, 276, 279, 281, 315, 383, 384

Yoldaş, Şükran Burçak 148
Yozgat, Ayça Koca 134
Yörük, Mustafa Asım 232, 379
Yuan, Hongling 165
Yumrutepe, Sema 315
Yurtsever, Bulut 113
Yurttaş, Nurgül Özgür 142, 247, 249, 325, 380
Yücel, Elçin Erdoğan 177, 207, 295, 328, 331, 374
Yücel, Orhan Kemal 112, 170, 188, 308, 318, 379
Yüceyar, Hakan 291
Yüksel, Gül 121
Yüksel, Meltem Kurt 130, 147, 154, 176, 181, 192, 211, 213, 222
Yüksel, Seher 119, 121, 165, 373

Z

Zararsız, Gökmen 178
Zengin, Haydar 202
Zerde, Haydar Cerullah 269
Zeytinoğlu, Uğur Erkin 132
Zhantay, Aigul 387
Zhao, Zhenming 119
Zhumatayev, Suleimen 139
Zülfikar, Osman Bülent 180
Zümrüt, Özlem 359