



Türk Hematoloji Derneği

www.thd.org.tr

Tartışmalı Posterler

JAK2 ALLEL YÜKÜ İLE MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİLİ HASTALARIN HEMATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON

Esra Sarıbacak Can¹, Ümit Yavuz Malkan¹, Müfide Okay², Murat Albayrak¹, Gürsel Güneş¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: JAK2 (V617F) olarak adlandırılan Janus kinaz 2 geninin mutasyonu ile ilgili dokümantasyon Philadelphia-negatif myeloproliferatif neoplazide (PNMN) yeni bir dönem başlatmıştır. PNMN, sekonder myelofibrozis polistemia vera (PV) ile esansiyel trombositosis (ET) ile lösemiye dönüşebilen ve trombositosis gibi yüksek riskli bazı klinik özelliklere sahiptir. Janus kinaz 2 genindeki mutasyonun farklı klinik sonuçlara nasıl neden olduğu halen bilinmemektedir. Gen-doz hipotezi, hastalığın fenotipi ile JAK2 (V617F) mutant alleli arasında bir ilişkinin varlığını akla getirmekte olup, bu da allel yükü konseptini yani hematopoietik hücrelerdeki mutant wild tip JAK2 oranını işaret etmektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu hipotezi doğrulamaktadır. Düşük JAK2 allel yükü, trombositosis ile birlikte ET gibi klinik durumlara neden olurken, yüksek JAK2 allel yükü seviyeleri ise PV gibi klinik özelliklere yol açar. Çalışmamızda, JAK2 allel yükü ile PNMN'li hastaların hematolojik parametreleri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümüne 2012 ile 2017 yılları arasında başvuran PNMN'li hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamıza toplam 76 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamında JAK2 (V617F) mutasyonu pozitif.

Sonuçlar: 36 PV, 27 ET ile 13 myelofibrozis (MF) hastamız bulunmaktadır. PV, ET ile MF hastalarının ortalama JAK2 allel yük seviyeleri sırasıyla 47.4±29.9, 36.0±27.3 ile 68.4±35.6 idi (p değeri=0.008). JAK2 allel yükü en yüksek MF hastalarındaydı. Sadece myelofibrozis hastalarından biri sekonder, diğer MF hastaları ise primer MF'ydiler. JAK2 allel yükü yaşla birlikte artmakta, beyaz hücre tam kan sayımı JAK2 allel yüküyle yükselmektedir (Tablo 1). Hastaların dalak boyutları JAK2 allel yükü %50'den yüksek olduğu takdirde dramatik şekilde artmaktadır.

Tartışma: JAK2 (V617F) allel yükü ile hastalıkların fenotipi, komplikasyonları ve gelişimi üzerindeki potansiyel etkilerine yönelik ilgi son yıllarda giderek artmaktadır. Bazı araştırmacılar, MPN'nin varlığı açısından %≥0.8 allel yükü cut-off değerinin önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Yüksek JAK2 allel yükü (V617F), lökositosis gelişen hastalarda artan myelopoiezisine neden olur. Bazı çalışmalarda, allel yükü ile hemoglobin konsantrasyonu arasında lineer bir ilişki ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda, hastaların hemoglobin seviyeleri özellikle allel yükleri %25-75 iken en yüksek ve allel yükleri %75'den fazla olduğu takdirde ise düşük seviyelerdeydi. Literatürde myelofibrozis hastalarının en yüksek allel yüküne sahip oldukları ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda, myelofibrozis hastalarının en yüksek allel yüküne sahip olduklarını göstermiştir. Önceki çalışmalarda, trombopoezisin ağırlıklı olarak düşük allel yükü ile uyarıldığı edildiği ve allel yükü ile trombosit sayısı arasında ters korelasyon bulunduğu raporlanmıştır. Elde edilen veriler ET olgularında düşük allel yükü bulunduğunu ve bu nedenle trombositosisin görüldüğünü ortaya koymuştur. Çalışmamızda, allel yükünün %75'den fazla olması halinde trombosit sayısının dramatik şekilde düşük olduğunu göstermiştir. Literatürde aynı zamanda JAK2 (V617F) allel yükü ile dalak boyutu arasında bir ilişkinin bulunduğu da rapor edilmiştir. Bu husus allel yükünün myelopoiezisi yükselttiğini doğrulamaktadır. Çalışmamızda aynı zamanda, allel yükü seviyesinin %50'den yüksek olması durumunda dalak boyutunun arttığı da bulunmuştur. Karaciğer boyutu ile allel yükü arasında bir ilişki ise ortaya konulmamıştır. Çalışmamızda PNMN'ye ilişkin klinik verilere yer verilmiştir ve bulgularımız literatüre uyumludur. Sonuç olarak; düşük, orta ve yüksek JAK2 (V617F) allel yükü seviyelerinin, sırasıyla trombositosis, eritrositosis ile lökositosis ile klinik olarak domine edildiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Jak 2 allel yükü, myeloproliferatif hastalıklar

Parametre	Jak2 %0-24	Jak2 %25-49	Jak2 %50-74	Jak2 %75-100	P değeri
Yaş	54.5±17.9	60.3±8.7	66.4±10.7	67.9±10.3	0.005
PV/ET/MF	8/12/3	13/7/0	6/5/1	9/3/9	0.004
Hemoglobin (gr/dl)	15.0±3.4	16.1±3.2	15.8±3.6	14.7±3.9	0.565
Hematokrit (%)	46.1±10.6	50.1±8.7	47.5±16.0	46.1±13.2	0.677
MCV	85.9±10.7	82.9±5.7	80.8±8.0	81.8±7.4	0.263
Beyaz küre (x10 ⁹ /µl)	9.1±4.4	12.2±4.1	14.4±6.8	18.7±8.6	<0.001
Trombosit (x10 ⁹ /µl)	508.5±240.6	760.6±474.1	797.6±543.6	518.3±348.3	0.050
MPV	8.3±1.0	8.6±1.0	8.3±0.8	9.1±1.1	0.053
Karaciğer boyutu	167.4±13.0	176.6±46.1	165.7±16.4	173.8±17.9	0.697
Dalak boyutu	150.6±20.5	141.7±11.3	177.5±40.6	176.5±32.9	0.021

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

YENİ TANI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA SERUM İKAROS PROTEİNİ SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Nuriye Yıldız¹, Elif Birtaş Ateşoğlu¹, Esra Terzi Demirsoy³, Ayfer Gedük¹, Pınar Tarkun¹, Özgür Mehtap¹, Meral Uluköylü Mengüç¹, Abdullah Hachaneffioğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Amaç: Multipl myelom (MM) kemik iliğinde plazma hücrelerinin klonal olarak çoğalmasıyla karakterize bir hematolojik malignitedir (1). İkaros geni, çinko parmak motifli DNA bağlayan protein ailesinin üyesi olan bir transkripsiyon faktörünü kodlar. İkaros (IKZF-1) geni tarafından kodlanan İkaros çinko parmak proteini, lenfoid ve miyeloid hücre serilerinin gelişiminde önemli rol oynar. Son yapılan çalışmalarda İkaros ailesi transkripsiyon faktörlerinin iki üyesi olan IKZF-1 (İkaros) ve IKZF-3 (Aiolos) protein düzeylerinin immünomodülatör ilaç (IMiD) varlığında proteozomal yıkıma uğrayıp düzeylerinin azaldığı ve bunun sonucunda MM hücrelerinin çoğalmasının engellendiği görülmüştür (2). Buna göre serum İkaros düzeyi hastalık prognozunda ve immünomodülatör tedavi yanıtında etkili olabilir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2013-Eylül 2016 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Polikliniği'nde MM tanısı konan 57 hasta ve 23 sağlıklı birey dahil edildi. Kan örnekleri, tüm MM hastalarında tanı anında toplandı. Serum İkaros protein düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Yeni tanı MM hastalarında kontrol grubuna göre serum İkaros seviyesi anlamlı olarak yüksekti (p=0,001). Çalışmaya katılan hastalardan serum İkaros düzeyi yüksek olan hastaların tam sağkalımının serum İkaros düzeyi düşük olanlara göre daha iyi olduğu saptandı (p=0,04). Ayrıca serum kreatinin düzeyi 2 mg /dl 'nin altında olanların serum İkaros değeri, kreatinin düzeyi 2 mg/dl ve üstünde olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,004). IgG tipi MM hastalarının serum İkaros seviyeleri diğer Ig subtiplerine göre daha yüksek saptandı (p=0,04). Ayrıca ağır zincir tipi MM olan hastaların serum İkaros medyan değeri, hafif zincir tipi MM olanlara göre daha yüksek saptandı (p=0,008). 13q delesyonu olan hastaların serum İkaros medyan değeri, 13q delesyonu olmayanlara göre daha yüksek saptandı (p=0,04). Çalışmamızda β 2 mikroglobulin düzeyleri, İkaros düzeyi medyan değer olan 17,98 pg/ml'den düşük olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p=0,018).

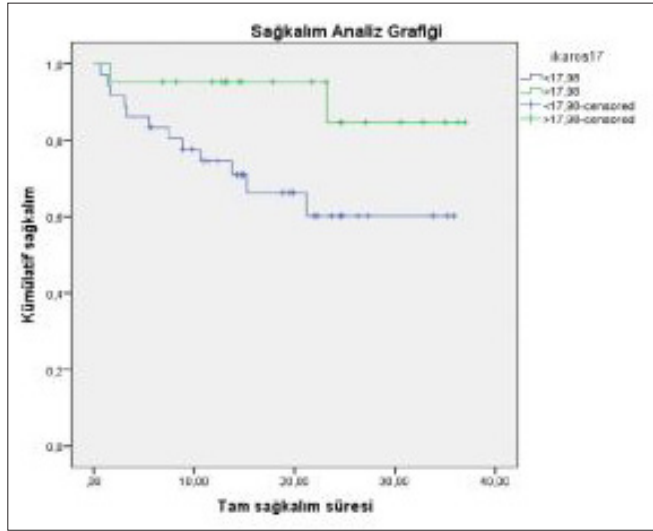
Sonuç: MM tedavisinde kullanılan yeni geliştirilen proteozom inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçlar hastalık sağkalımını olumlu yönde etkilemiştir. Ancak zaman içinde gelişen ilaç direnci ve hastalık tekrarı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu yüzden hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olabileceğine yönelik biyolojik belirteç arayışı devam etmektedir (2). İkaros ekspresyonu yüksek olan hastaların immünomodülatör tedavilere daha iyi yanıt verdiklerini gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Bizim çalışmamızda da serum İkaros düzeyi daha düşük olan hastaların MM

açısından kötü prognostik faktörleri taşıdıkları, sağkalımlarının daha kötü olduğu ve lenalidomid tedavisine daha az yanıt verdikleri görüldü. Buna göre serum İkaros düzeyi hastaların İMİD bazlı tedavi seçiminde önemli bir biyobelirteç olabilir. Ancak bunun kanıtlanması ve klinik uygulamalara geçebilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren başka prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Rajkumar,S.V.& Kumar,S.Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment.Mayo Clin. Proc. 91,101-119 (2016).
2. Krönke,J.,Hurst,S.N.&Ebert,B.L.Lenalidomide induces degradation of IKZF1 and IKZF3.Oncoimmunology 3,(2014).
3. Zhu,Y.X. et al.Identification of cereblon-binding proteins and relationship with response and survival after IMiDs in multiple myelom.Blood 124, 536-545 (2014).

Anahtar kelimeler: İkaros, multipl miyelom, immünmodülatör ilaçlar, lenalidomid



Tablo 1. Multipl miyelom hastalarının laboratuvar verileri ve özelliklerinin serum İkaros değerleri ile karşılaştırılması

Multipl Miyelom Hastalarının Laboratuvar Verileri ve Özellikleri	Serum İkaros Değerleri (pg/ml)
Kreatinin< 2 mg/dl	21,76 (8,04-259,53)
Kreatinin >2 mg/dl	11,12 (5,91-215,61)
Ağır zincir tipi MM	27,27 (8,52-259,53)
Hafif zincir tipi MM	13,37 (5,91-215,61)
IgG kappa tipi MM	40,78 (11,59-259,53)
IgG lambda tipi MM	28,15 (10,41-247,06)
IgA kappa tipi MM	24,84 (8,52-115,91)
Ig A lambda tipi MM	14,43 (14,43-17,03)
Kappa hafif zincir tipi MM	11 (6,86-110,41)
Lambda hafif zincir tipi MM	18 (5,91-215,61)
Non-sekretuar MM	11,83 (8,04-12,54)
13 q delesyonu +	81,67 (20,82-163,87)
13 q delesyonu -	17,98 (6,86-259,53)

Tablo 2. Multipl miyelom hastalarının laboratuvar verileri ve özelliklerinin serum medyan İkaros değeri ile karşılaştırılması

MM Hastalarının Laboratuvar Verileri ve Özellikleri	Serum İkaros değeri < 17,98 pg/ml olan grup	Serum İkaros değeri >17,98 pg/ml olan grup
Kreatinin < 2 mg/dl	%54,8	%45,2
Kreatinin > 2 mg/dl	%86,7	%13,3
Beta-2 Mikroglobulin	9,58 (0,96-30)	4,55 (2,5-10)
IgA tipi MM	%50 (8 hasta)	%17,6 (3 hasta)
IgG tipi MM	%50 (8 hasta)	%82,4 (14 hasta)
Ağır zincir tipi MM	%48,5 (16 hasta)	%85 (17 hasta)
Hafif zincir tipi MM	%51,5 (17 hasta)	%15 (3 hasta)
Lenalidomid alan	%30,6 (11 hasta)	%57,1 (12 hasta)
Lenalidomid almayan	%69,4 (25 hasta)	%42,9 (9 hasta)
Lenalidomid tedavisine yanıt+	%63,6 (7 hasta)	%83,3 (10 hasta)
Lenalidomid tedavisine yanıt -	%36,4 (4 hasta)	%16,7 (2 hasta)

■ Deneyisel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücre Tedavileri

TP-03

Referans Numarası: 202

SIÇANLARDA L-ASPARAGİNAZ İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER VE PANKREAS HASARI ÜZERİNE N-ASETİL SİSTEİNİN ETKİSİ

Zeynep Canan Özdemir¹, Gözdenur Yurttaş², Dilek Burukoğlu Dönmez³, Ezgi Yaver⁴, Cihan Tanrı Kurt⁵, Zeynep Küskü Kiraz⁴, Özkan Alataş⁴, Özcan Bör¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: L-Asparaginaz (L-Asp), akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan çoklu ilaç tedavisinin bileşenlerinden biridir. Klinik çalışmalarda L-Asp ilişkili pankreatit sıklığının %2-18, hepatik toksisite sıklığının ise %4-8 arasında olduğu bildirilmektedir. Bu toksik etkiler tedavide aksamalara neden olacak kadar şiddetli olabilmektedir. Bu toksik etkilerin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada L-Asp ilişkili karaciğer ve pankreas toksisitesinin oluşumunda oksidatif hasarın etkisi ve daha önceden tedaviye yönelik olarak üzerinde araştırma yapılmamış olan N-Asetilsistein'in (NAS) doku hasarı üzerine etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmada 40 adet, 200-310 g ağırlığında erkek Wistar-albino türü siçan kullanıldı. Siçanlar 4 gruba ayrıldı.

Grup 1: İntraperitoneal (İP) olarak 5 gün 0.02 ml/gr, serum fizyolojik,

Grup 2: İP, 5 gün, 200 mg/kg/gün, NAS,

Grup 3: İP, 10.000 ü/kg, tek doz L-Asp,

Grup 4: İP, 10.000 ü/kg' dan tek doz L-Asp verildikten 24 saat sonra başlanmak üzere 5 gün, 200 mg/kg/gün NAS verildi.

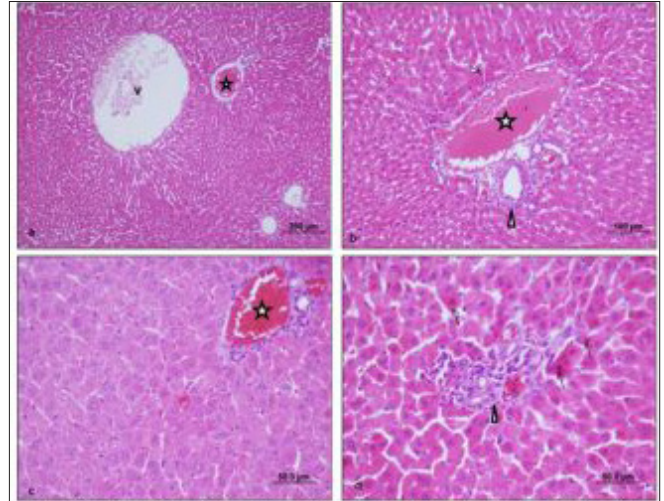
Enjeksiyonların bitiminden 24 saat sonra yüksek doz ketamin ve ksilazin ile ötenazi yapıldı. İntrakardiyak olarak alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alındı, serumları ayrıldı ve -80° C'de saklandı. Histolojik incelemeler için karaciğerin sol lobu pankreasın yarısı formolin içine konuldu. Doku takibi sonrası parafin içine gömüldü, 5 µm kalınlığında kesildi ve hemato-eosin (H&E) ile boyandı. Kalan doku örnekleri hemolizat oluşturularak oksidatif stres markırları çalışılmak üzere saklandı. Işık mikroskobu ile histolojik bulgular incelendi ve hasarın derecesine göre skorlama yapıldı. 0 puan: hasar olmaması, 1 puan: az hasar olması, 2: orta düzeyde hasar olması, 3: şiddetli hasar olması şeklinde tanımlandı. Çalışma gruplarına göre skor değerlerinin dağılımı kıkare testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: Grup 1 ve 2'de karaciğer ve pankreasın normal histolojik yapıda olduğu gözlenirken, grup 3'deki hayvanların hepsinde orta ve şiddetli

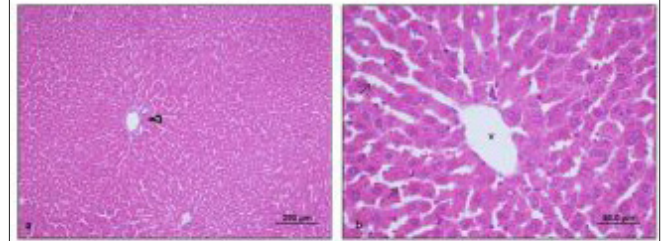
düzeyde hasar olduğu, grup 4'de ise hiçbir hayvanda şiddetli hasar oluşmadığı ve histolojik değişikliklerin normale yakın olduğu gözlemlendi (Figür1,2). Karaciğer ve pankreas hasarının skor değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulundu. Hasar miktarı oldukça az olan skor değerlerinin grup 1,2 ve 4'de yoğunlaşırken, hasar miktarı daha fazla olan skorların grup 3'de yoğunlaştığı görüldü. Farklılık istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde idi ($p<0.001$). Doku hemolizatlarının biyokimyasal incelemeleri devam etmekte olduğu için sonuçları verilemedi.

Tartışma: L-Asp ile ilişkili hepatik toksisitenin muhtemel oluşum mekanizması oksidatif stres, glutamin eksikliği ve hepatik protein sentezinin azalmasını içermektedir (1). Pankreatik toksisitenin, L-Asp ilişkili pankreasın inflamasyonu sonucunda zimojenlerin erken aktivasyonu nedeni ile oluşan pankreatik asiner hücre hasarı, sitokin üretimi ve salınımı kaskadı nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu patolojik süreçler muhtemelen oksidan dengenin oksidatif stresin artışı yönünde bozulmasına neden olmaktadır. Bir hayvan çalışmasında L-Asp ilişkili pankreas toksisitesinde serbest radikal hasarının rol oynayabileceğini gösterilmiştir (2). Daha önce L-Asp sonrası şiddetli hepatotoksiste gelişen hastanın NAS tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edildiği tarafımızdan bildirilmişti (3). Bizim hipotezimize göre oksidan dengeyi yeniden kurmada glutatyon öncülü olan NAS tedaviye katkı sağlayabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre L-Asp'nin karaciğer ve pankreasta oluşturduğu doku hasarı NAS ile hafiflemektedir. Çalışma kapsamında dokulardaki oksidatif stres markırlarının düzeyindeki değişikliklerin belirlenmesi doku hasarının nedeninin ortaya konulmasında önemli verilerin ortaya çıkmasını sağlayabilecektir.

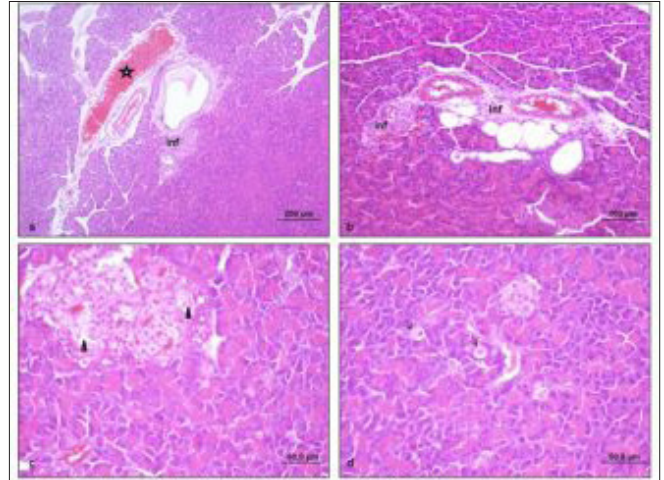
Anahtar kelimeler: L-Asparaginaz, N-Asetilsistein, hepatik toksisite, pankreatik toksisite



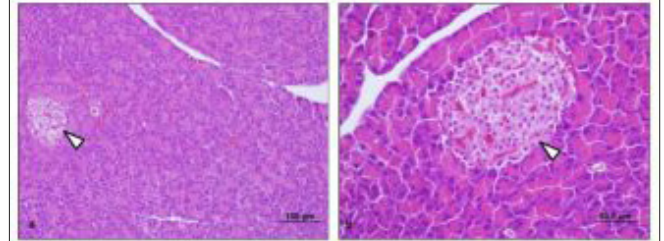
Figür 1a. Karaciğerin ışık mikroskopik incelenmesinde pankreas dokusunda hasar gözlenmekte. Pankreatik nökleusli eozinofilik sitoplazmalı nekrotik hepatosit hücreleri (→) ve dilate vena sentralis yapısı (v) görülmekte. Portal alanda ise hücreyel infiltrasyon (►) ve vasküler kongesyon (*) dikkat çekmekte (a-d) (bar:200µm, bar:100µm, bar:50.0µm, HE) (Grup 3)



Figür 1b. Karaciğerin ışık mikroskopik incelenmesinde hasarın azaldığı dikkat çekmekte. Küçük sinüzoidal dilatasyon (→) gözlenen de pankreas dokusunda hepatosit hücreleri, vena sentralis yapısı (v), portal alan ve sinüzoidal yapıları ile normale yakın karaciğer yapısı gözlenmekte (a-b) (bar:200µm, bar:50.0µm, HE) (Grup 4).



Figür 2a. Pankreasın ışık mikroskopik incelenmesinde pankreas dokusunda hasar gözlenmekte. Asiner hücrelerde (→) ve aduktör hücrelerinde hasar (►) gözlenmekte. Ayrıca hücreyel infiltrasyon (mf) ve ödem ile vasküler kongesyon (*) dikkat çekmekte (a-d) (bar:200µm, bar:100µm, bar:50.0µm, HE) (Grup 3).



Figür 2b. Pankreasın ışık mikroskopik incelenmesinde hasarın azaldığı dikkat çekmekte. Endokrin (Langerhans adacıkları) (►) ve ekzokrin (asiner pankreas) bölgeleri ile normale yakın histolojik yapıdaki pankreas izlenmekte (a-b) (bar:100µm, bar:50.0µm, HE) (Grup 4)

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ ALAN KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİLİ HASTALARDA YAŞAM KALİTESİ

Abide Günnur Balcı Güçlü¹, Muzaffer Bilgin², Eren Gündüz³

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik miyelositer lösemi (KML) sıklıkla rutin muayene ya da kan tetkikleri sırasında saptanan bir hastalıktır. Günümüzde birçok hasta için primer tedavi BCR-ABL kinaz selektif inhibitörü olan imatinib mesilattır. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) 1.basamakta da etkin olmakla birlikte sıklıkla dirençli hastalarda kullanılır. Tedavi oral olarak kullanılan bu ilaçlara sıkı uyum ve düzenli kan tetkikleri yapılmasını gerektirir. Ömür boyu tedavi yanısıra düzenli kontroller hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir ve yaşam kalitesi ile tedaviye uyum arasında ilişki mevcuttur. İmatinib ile yaşam kalitesinin iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen yeni kuşak tirozin kinaz inhibitörleriyle ilgili veriler daha azdır. KML tedavisinde bireyselleşmeden bahsedilen günümüz koşullarında özellikle jenerik imatinib ve yeni kuşak TKİ'ye ilişkin yaşam kalitesi verilerinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda merkezimizde KML nedeniyle takip ve tedavisi yapılan ve halen tirozin kinaz inhibitörü kullanmakta olan hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 100 hasta (50 kadın, 50 erkek) dahil edildi. Hastaların rutin kontrollerine geldikleri dönemde yaşam kalitesi değerlendirildi. Hastaya ait sosyodemografik veriler yanısıra laboratuvar sonuçları hastaların dosyalarındaki mevcut kayıtlardan elde edildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla EORTC QLQ-CML24 ve EORTC QLQ-C30 ölçekleri (toplam 54 sorudan oluşmakta) kullanıldı.

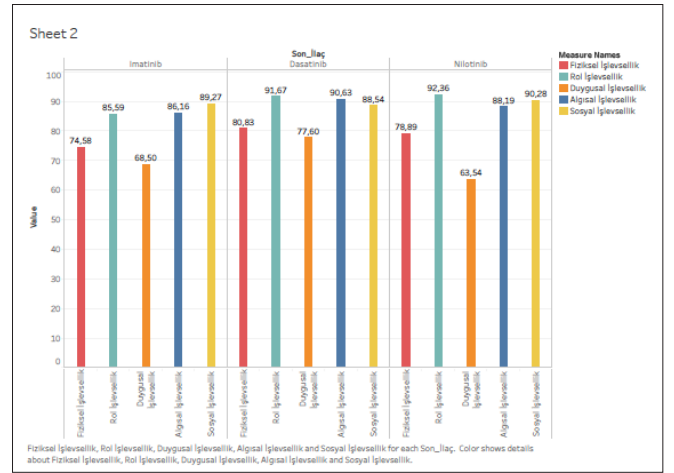
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 54,59±14,09'du. Hastaların ortalama TKİ kullanma süreleri 6,95±4,48 yıl olarak hesaplandı. Hastaların 59'u imatinib, 17'si dasatinib ve 24'ü nilotinib kullanmaktaydı. Hastaların %92'si tedaviyi aksatmadığı belirtti. Hastaların %55'i ilaç ile ilgili ek şikâyet bildirdi. Hastalar tarafından ilaçla ilişkilendirilen bu ek şikâyetler bulantı, halsizlik, ellerde ve ayaklarda kasılma, nefes darlığı, bacaklarda ve göz çevresinde ödem idi. Genel olarak erkeklerin yaşam kalitesinin kadınlardan daha çok etkilendiği görüldü. Laboratuvar tetkikleri ve tedaviye yanıt durumları tüm TKİ gruplarında benzerdi (p>0.05). EORTC-QLQ-C30 ve QLQ-CML24 sorularına verilen cevaplar fonksiyonel ölçek (fiziksel, rol, algısal, duygusal ve sosyal) olarak gruplandırıldığında TKİ grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). İstatistiksel olarak anlam kazanmasa da fiziksel, rol ve algısal ölçek sonuçları imatinib grubunda, duygusal ölçek sonuçları nilotinib grubunda ve sosyal ölçek dasatinib grubunda en düşük hesaplandı (Şekil 1).

Sonuç: Çalışmamız sağlıklı kontrol grubu olmaması ve düşük hasta sayısı gibi kısıtlılıkları olmakla birlikte jenerik imatinib ile yaşam kalitesini değerlendirmesi ve adı geçen 2 ölçeği birarada kullanan ülkemiz kaynaklı ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Elde ettiğimiz bulgularla güçlü etkinlikleri nedeniyle yan etkilerinden daha çok korktuğumuz 2.kuşak TKİ ile yaşam kalitesinin daha olumsuz etkilendiği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Loretta A. Williams, Araceli G. Garcia Gonzalez, Patricia Ault, et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. Blood 2013; 122: 641-7.
2. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. Qual Life Res. 2014 Apr;23(3):825-36.
3. Cella D, Nowinski CJ, Frankfurt O. The impact of symptom burden on patient quality of life in chronic myeloid leukemia. Oncology. 2014;87(3):133-47.

Anahtar kelimeler: KML, yaşam kalitesi



■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ TİP 2: SEC23B GENİNDE YENİ MUTASYON SAPTANAN OLGU

Sultan Aydın Köker¹, Tuba Hilkey Karapınar¹, Yeşim Oymak¹, Paola Bianchi², Roberta Russo², Salih Gözmen¹, Canan Vergin¹

¹Dr. Behcet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

²Fondazione Irccs Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Di Milano, Uoc Ematologia, Uos Fisiopatologia Delle Anemie, Milan, Italy

Konjenital diseritropoetik anemi (CDA), inefektif eritropoeze bağlı ılımlı-ciddi anemi ve kemik iliğinde morfolojik olarak anormal eritroblastlarla karakterize nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. CDAN1, SEC23B, KIF23, KLF1 and GATA1 genlerindeki mutasyonlar sonucunda, CDA I-III and varyant tipler CDA IV-VIII şeklinde birçok alt tipleri tanımlanmıştır. CDA tip 2 (CDA II) en sık görülen tipidir ve otozomal resesif kalıtılmaktadır. Bu hastalarda inefektif eritropoeze bağlı anemi, kemik iliğinde bi/multi nükleer eritroblastlar, progresif splenomegali gelişmekte ve safra kesesi taşı, demir birikimine bağlı olarak siroz ve kalp yetmezliği meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte yorumlama güçlüğü olan klinik ve laboratuvar bulguları nedeni ile bazı CDA vakaları yanlış tanı alabilmektedir. Burada, 18 aylıktan itibaren non-immun hemolitik anemi nedeniyle takip edilen 18 yaşında olan erkek olgunun fizik muayenesinde skleralar ikterikti, traube kapalı, 4 cm splenomegaliye sahipti. Laboratuvar bulgularında hemoglobin 10.3 g/dl, MCV: 93 fl, retikülosit %2.1 idi. Trombosit ve lökosit sayısı normal sınırlardaydı. Total bilirubin: 3.1 mg/dl (N=0.2-0.8), direk bilirubin: 0.3 mg/dl, laktat dehidrogenaz (LDH):170 IU/L (N=200-300) idi. Non immun hemolitik anemi etiyolojisi için gönderilen glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) normal saptandı. Kriyohemoliz ve osmotik frajilite testi ve hemoglobinin elektroforezi (HPLC) normal idi. Vitamin B12 ve folik asit normal aralıkta saptandı. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) tanısına yönelik yapılan akım sitometri değerlendirmesinde CD55 ve 56 klon saptanmadı. Non immun hemolitik anemi benzer konjenital hafif anemi, sarılık ve splenomegali bulgularına sahip olgunun, U.O.S. Fisiopatologia Delle Anemie adlı merkeze non immun hemolitik anemi etiyolojisi için gönderilen kan örneği analizinde CDA tip II ile uyumlu, SEC23B geninde yeni birleşik heterozigot mutasyon: biri daha önce bildirilen missense mutasyon (c.40C>T, pArg14Trp) ve diğeri yeni frameshift delesyon (c.489delG, p.Val164Trp fs*3) saptanmıştır. Anne ve baba da heterozigot mutasyon bulunmuştur. Hemolitik anemi bulguları ile başvuran hastalarda non immun nedenlerin belirlenmesi için gelişmiş laboratuvarlara ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalar

özgül tanıları konmadan uzun süre izlenebilmektedir. Özgül tanının bilinmesi hastalık seyri ve aileye verilecek genetik danışmanlık açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Konjenital Diseritropoetik Anemi Tip 2, SEC23B Geninde Yeni Mutasyon

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

TP-06

Referans Numarası: 140

NADİR FAKTÖR EKSİKLİKLERİNDE EKLEM KANAMALARI

Zafer Şalıcıoğlu¹, Gönül Aydoğan¹, Ferhan Akıcı¹, Zafer Başlar²

¹Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eah Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

²Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı.

Amaç: Nadir faktör eksikliği(NFE) olgularında görülen eklem kanamaları ciddi kanamalar arasında yer almaktadır. Klinik önemine göre sıklığı ve komplikasyonları yeterince değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda eklem kanamaları ile başvuran NFE olgularında klinik özellikleri ve profilaksi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde 1990-2017 arasında izlenen 432 NFE olgusu içinde 18 hastada saptanan eklem kanamaları geçmişe dönük olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri dosyalarından ve elektronik bilgi işlem ortamındaki verilerden hazırlandı.

Bulgular: Eklem kanaması bulunan hastaların yaşları 10-36 arasında değişiyordu ve hastaların 11' erkek, 7'si kız idi. Başvuru yaşları bir ay-12 yıl arasında değişiyordu. Hastaların 9'u FVII, 3'ü FX, 3'ü afibrinogenemi, 2'si faktör FV+FXIII ve bir hasta FXIII eksikliği idi. Altı FVII eksikliği ve bir FX eksikliği olgusunda yineleyen eklem kanamalar vardı. Faktör aktiviteeleri 10 hastada <%1, 3 hastada %1-5, 5 hastada >%5 bulundu. On altı hastada kanama yeri diz, iki hastada diğer eklemler idi. Yineleyen kanamaları olan 7 hastada diz yanında 2 hastada dirsek ve dört hastada ayak bileği ve bir hastada omuz kanama bölgeleriydi. İki hastada travma öyküsü vardı. Tedavi amacıyla uygun faktörler verildi. FXIII olgusunda taze donmuş plazma(TDP), FV+VIII olgularında TDP ve FVIII periferik venlerden uygulandı. Hastaların ikisinin dizine artroplasti, bir hastanın ayak bileğine radyoizotop sinovektomi yapıldı. Sekiz hastaya değişik sürelerde sekonder profilaksi uygulandı.

Sonuç: NFE olgularında eklem kanamaları hemofili grubuna göre az rastlanmakla birlikte sonuçta benzer tablolar oluşturmaktadır. Özellikle hedef eklem oluşturan hastalarda profilaksi seçeneği düşünülmeli, hemofili hastalarında uygulanan radyoizotop sinovektomi ve ortopedik tedaviler değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Nadir faktör eksiklikleri, eklem kanaması, profilaksi

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-07

Referans Numarası: 310

ÇOCUK HEMATOLOJİ SERVİSİNDE EL HİJYENİNİN İYİLEŞTİRİLMESİ

Aslı Ece Yakıcı¹, Nazan Sarper¹, Devrim Dünder², Arzu Yıldız¹, Emine Zengin¹, Canan Baydemir³

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ve Tıp Bilimi Anabilim Dalı

Amaç: El hijyeninin iyileştirilmesi, hastane enfeksiyonlarının önlenmesi ve sağlık çalışanlarının iş ortamında maruz kalabileceği enfeksiyon ajanlarından korunması için önemlidir. Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji servisinde, sağlık çalışanlarının ve hasta refakatçisi olan annelerin el hijyeni ile ilgili farkındalığının artırılması için planlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışma Aralık 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında yapıldı. Öncesinde klinik araştırmalar etik kurulundan onam alındı. Çalışmaya katılacak kişilerden bilgilendirilmiş onam, sözlü ve yazılı olarak, çalışmaya katılma ve verilerin kimlik bilgilerini saklı tutarak bilimsel ortamlarda yayınlanması konusunda alındı. Servisteki hasta refakatçileri ve sağlık çalışanlarından önceden haber vermeden, mesai içinde farklı zamanlarda el kültürleri alındı. İşlem, sıvı besiyerleri (Tryptic soy broth)

büyük boy steril eldivenlere doldurularak, kişilere bu eldivenler giydirilerek gerçekleştirildi. Bu sıvıdan 0.1 ml alınarak %5 koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agar besiyerlerine kantitatif ekim yapıldı. 37 °C da 24-48 saat inkube edilen plakların koloni sayımları yapıldı (CFU/mL). Karşılaştırma için CFU sayıları log tabanına çevrildi. Üreyen bakteriler kalıcı floraya ait olanlar (Gram negatif kok, Bacillus, metisilin duyarlı ve metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar) ve nozokomiyal önemi olanlar (MRSA, MSSA, Enterobakter, Pseudomonas, Asinetobakter) olarak sınıflandı. Daha sonra el hijyeni ile ilgili dört kez, her hafta tekrarlanan eğitimler verildi, duvarlara eldeki mikroorganizmalara dikkat çeken ve el yıkama tekniklerini gösteren posterler asıldı. Eğitimlerde sağlık çalışanları ve anneler için hazırlanmış standart metinlerden yararlanıldı. Eğitimler sırasında ve takibeden bir ay içinde el kültürleri tekrarlandı. Eğitim öncesi ve sonrası alınan el kültürlerindeki, üreme oranları ve kültürlerdeki toplam koloni sayıları istatistik yöntemlerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Eğitim öncesi alınan 200 el kültüründen 16 sında üreme olmadı (%8); eğitim sonrası alınan 180 el kültüründen ise 77 sinde üreme olmadı (%42,7). Eğitim öncesi kültürlerdeki üreme sıklığı çoktan aza doğru sırayla; *S. epidermidis* (%54,5), *S. haemolyticus* (%15,5), MSSA (%11), Acinetobacter (%8,5), Bacillus (%4,5), *Enterobacter cloacae* (%4), MRSA (%3,5), *Pseudomonas spp* (*P. aeruginosa* hariç) (%2), Neisseria (%1,5), Klebsiella (%1,0), *Eschericia coli* (%1,0), *P. aeruginosa* (%0,5), Serratia (%0,5) olarak görüldü. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası alınan kültürlerdeki bakteri üreme oranları karşılaştırıldı. Acinetobacter (p=0,02), Bacillus (p=0,012), MRSA (p=0,007), MSSA(p=<0,001), *Pseudomonas spp* (*P. aeruginosa* dışı) (p=0,043), *S. epidermidis* (p=<0,001), *S. haemolyticus* (p=0,005) üreme oranlarında anlamlı azalma görüldü. Alınan tüm kültürlerde bakterilerin koloni sayımları eğitim öncesi ve sonrası kıyaslandığında belirgin azama görüldü (p=<0,001). Meslek gruplarına göre aynı kıyaslama yapıldığında da koloni sayımındaki azalmalar anlamlıydı (refakatçilerde p=<0,001, doktorlarda p=<0,001, hemşirelerde p=<0,001, temizlik personeline p=0,002) Tablo 1. Bakteri cinslerine göre değerlendirmede *Enterobacter cloacae* ve *S. epidermidis* koloni sayımlarında anlamlı azalma görüldü (p=0,008, p=<0,001).

Sonuç: Tekrarlanan el temizliği eğitimleri, bu konuda hazırlanan görsel materyaller ve alınan el kültürleri el hijyeninde iyileşme sağlamaktadır. İmmün sistemi baskılanmış hematoloji servislerinde el hijyenini iyileştirmeye yönelik eğitimler tekrarlanarak verilmelidir.

Anahtar kelimeler: El hijyeni, hastane enfeksiyonu, el kültürü, el hijyeni eğitimi

Kültür alınan kişi	Eğitim	N	Ortalama (cfu/ml) ±standart sapma	Ortalama (log ₁₀)	Medyan (25-75. persantil)	Z skoru	p
Anne	Önce	89	1361,34±3249,99	3,13	150,00 (0,00-955,00)	-5,613	<0,001
	Sonra	72	30,56±64,97	1,48	5,00 (0,00-27,50)		
Doktor	Önce	35	1260,28±2283,55	3,10	200,00 (10,00-1600,00)	-4,871	<0,001
	Sonra	45	13,77±28,54	1,11	0,00 (0,00-20,00)		
Hemşire	Önce	54	752,59±1613,4	2,88	160,00 (20,00-765,00)	-5,532	<0,001
	Sonra	47	30,21±75,54	1,47	0,00 (0,00-30,00)		
Temizlik personeli	Önce	22	1884,09±3592,06	3,27	250,00 (7,50-1182,50)	-3,125	0,002
	Sonra	16	38,12±99,74	1,57	5,00 (0,00-27,50)		
Toplam	Önce	200	1236,80±2780,94	3,09	150 (10,00-20,00)	-9,91	<0,001
	Sonra	180	26,94±65,10	1,43	0,00 (0,00-20,00)		



■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-08

Referans Numarası: 501

AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA İNDÜKSİYONDA, DOKUFAKTÖRÜ POZİTİF, TROMBOSİT, ENDOTEL KAYNAKLI MİKROPARTİKÜLDÜZEYLERİ

Fatma Demir Yenigülbüz¹, Deniz Kızmaoğlu¹, Halil Ateş², Melek Erdem¹, Özlem Tüfekçi¹, Şebnem Yılmaz¹, Hale Ören¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji-onkoloji Laboratuvarı, İzmir

Akut lenfoblastik lösemide (ALL) indüksiyon tedavisi sırasında tromboz sık görülen komplikasyonlardan birisidir. Dolaşımdaki prokoagülan mikropartiküller (MP) lökosit, monosit, endotel veya trombosit orijinli olabilir ve tromboembolik olaylara yol açabilir. Literatürde çocukluk çağı ALL'de tromboembolik komplikasyonlar ile farklı MP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı yeni tanı ALL'li hastalarda tanı ve indüksiyon tedavisi sırasında apoptik, trombosit

kaynaklı, endotelial kaynaklı ve doku faktörü pozitif MP düzeylerinin araştırılması ve klinik öneminin belirlenmesidir.

Çalışmaya 1-18 yaş arası, 16 ALL tanılı olgu ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı çocuk alındı. Tüm hastalardan tanı ve tedavinin 12., 13. (ilk L-Asparaginaz tedavisi öncesi ve sonrasında) ve 33. gününde apoptik, trombosit kaynaklı, endotelial kaynaklı ve doku faktörü pozitif MP düzeyleri periferik kan örneklerinden çalışıldı (Tablo 2). Hastaların hiçbirinde kan örneği alındığı sürede febril nötropeni bulgusu yoktu. Dört hastada kateter mevcuttu. MP düzeyleri flow sitometri yöntemiyle çalışıldı

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet farkı saptanmadı. Hasta grubunda tanı ve apoptik MP düzeyleri daha yüksekti ancak kontrol grubuyla anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Tanı sırasında hasta grubunda trombosit, endotelial kaynaklı ve doku faktörü pozitif mikropartikül düzeyleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Kemoterapi sürecince özellikle 12. ve 13. günlerde çalışılan tüm MP düzeylerinde anlamlı artış olduğu izlendi. ALL risk gruplarına göre MP düzeyleri arasında fark saptanmadı. İzlemede hiçbir hasta tromboz bulgusu gelişmedi.

Çalışmamızda ALL'li çocuklarda tanı ve özellikle indüksiyon tedavisi sırasında trombosit kaynaklı, endotelial kaynaklı ve doku faktörü pozitif MP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu artışın ALL'li hastalarda tromboz gelişiminde ek bir risk faktörü olarak değerlendirilebilmesi için daha çok sayıda olguyla yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağı, mikropartiküller

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-09

Referans Numarası: 485

TÜM ALLOJENİK NAKİL VERİCİLERİNDE 5. GÜNDE PERİFERİK KÖK HÜCRE TOPLAMAYA BAŞLAMAK ZORUNDA MIYIZ?

Deniz Gören Şahin¹, Aydın Kargın², Necmettin Yazıcı², Nurcan Özçelik², Burcu Kurt², Mutlu Arat², Emine Tülay Özçelik²

¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İstanbul

²Şişli Florence Nightingale Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, İstanbul

Giriş: Allojenik kök hücre nakli, günümüzde birçok malign ve malign olmayan hematolojik hastalığın tedavisinde kullanılan küratif bir yöntemdir. Nakilde hematopoetik kök hücre kaynağı olarak periferik kan kök hücrelerinin (PKKH) kullanımı, son birkaç dekat içerisinde giderek artan bir popülerite kazanmıştır. Allojenik kök hücre nakli için granülosit koloni stimüle edici ajanlar (G-CSF) ile PKKH toplanması genel olarak güvenli ve iyi tolere edilebilen bir işlemdir. Verici için hücrelerin genel anesteziye gerek duyulmadan kolaylıkla toplanabilmesi, hastanede kalış süresinin daha kısa olması, zenginleştirilmiş CD34+ kök hücre toplanması ve T hücreleri azaltma gibi graft manipülasyonları, PKKH'nin kemik iliğine kıyasla avantajlı olduğu noktalar olarak sayılabilir. Bu çalışmada, mobilizasyon verilerimizin paylaşılması amacıyla yönelik olarak, merkezimizde son 5 yılda PKKH mobilizasyonu sonrası allojenik kök hücre nakli yaptığımız hastalarımız geriye dönük olarak irdelenmiştir.

Gereç-yöntem: Çalışmamıza 2011-2016 yılları arasında Şişli Florence Nightingale Hematopoetik Kök Hücre Nakli merkezinde ardışık allojenik nakil yapılan toplam 207 hastanın vericisi dahil edilmiştir. Vericilerin demografik özellikleri yanısıra, mobilizasyon verileri dahilinde, 4. ve 5. gün toplanan CD34+ hücre miktarları, beyaz küre sayımları, birim işlenen kan volümü (10L) başına toplanan CD34+ hücre miktarı ve kateter gereksinimi gibi parametreler değerlendirilmiştir. Merkezimizin CD34+hücre hedefi 5x10e6/kg (alıcı ağırlığı) dır.

Bulgular: Hastaların ve vericilerin yaş ortalamaları sırasıyla 46,4±13,4 ve 40,2±12,9 idi. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) sonrası periferik kandan 4. günde toplama işlemi öncesi sayılan periferik kan CD34+ hücre miktarı medyan 62 (11-203) CD34+hücre/μL idi. Dördüncü gün işleme başlanan hastalardan, yeterli CD34+ hücre aferezi yapılarak işlemi tamamlanan hasta sayısı 67 (tüm hastaların %32,3'ü) 4. gün hücre aferezine başlanılarak 5. gün de devam edilen toplam 6 hasta mevcuttu. Diğer yandan afereze 5. gün başlanıp aynı gün yeterli hücre toplandığı için işlemin sonlandırıldığı 122 hasta (tüm hastaların %58,9'u) olduğu izlendi. Yalnızca 12 hastada, 5. günden sonra 6. gün de hücre toplanması gerekmişti. Buna göre 4. gün afereze başlandığında, 4. ve/veya 5. günde hastalarımızın %94,2'sinde yeterli CD34+ hücre toplanabildiği gösterilmiştir. Bir diğer açıdan bakıldığında ise; vericilerden 4. gün ve 5. gün toplanan

toplam CD34⁺ hücre miktarı değerlendirilmiş, 4. gün toplanan miktarın 5. güne görece istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir (medyan, 4.gün 7.6x10e6/kg CD34⁺ hücre, 5. gün 6.2x10e6/kg CD34⁺ hücre, p=0,003). Toplanan CD34⁺ kök hücre içeriği ile vericilerin yaş, cinsiyet ve kilo değerleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. İşlenen 10 litre başına düşen CD34⁺ hücre miktarı değerlendirildiğinde ise 4. ve 5. günler arasında anlamlı farklılık izlenmediği görülmüştür (4.gün=6,6 CD34/10L, 5. gün=6,3 CD34/10L). İşlem sırasında hastaların %29,9'unda (n=62) kateter gereksinimi olmuş hiçbir olgumuzda kateter ilişkili Gr 2-4 komplikasyon izlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda G-CSF ile periferik kök hücre mobilizasyonu sırasında, mobilizasyon başarısızlığı gözlenmemiş olup, 4.gün afereze başlandığında yeterli zenginlikte CD34⁺ kök hücre toplanabildiği gösterilmiştir. Birim işlenen hacim başına hem 4 hem de 5. Gün eşdeğer miktarda toplanma göstermemiz, işlemin standart bir kazanç ile yapıldığını yansıtmaktadır. Aferezin 5. gün başlanması, 4. gün toplanabilecektken, önemli bir grup olgunun (çalışmamızda tüm olguların yaklaşık 1/3'ü) bir gün daha fazla G-CSF almasına yol açmaktadır. Bu sonuç, kök hücre aferezi için 5. güne kadar beklenmesinin gerekli olmadığını, vericilerin bir gün daha G-CSF maruziyeti ve buna bağlı yan etkiler ile karşılaşmasına gerek olmadığını göstermiştir. Vericinin erken normal hayatına dönmesi, maliyet düşmesi, daha kısa yatak işgali ise gözardı edilmemesi gereken ikincil kazançlardır.

Anahtar kelimeler: Aferez, Allojenik nakil, Periferik kök hücre,

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-10

Referans Numarası: 113

RELAPS/REFRAKTER MULTİPL MİYELOM KARFİLZOMİBİ ARAŞTIRAN ASPIRE VE ENDEAVOR FAZ 3 ÇALIŞMALARININ GÜNCELLENMİŞ SONUÇLARI

David S. Siegel¹, Albert Oriol Rocafiguera², Peter Rajnics³, Jiri Minarik⁴, Vania Hungria⁵, Jae Hoon Lee⁶, Kevin W. Song⁷, Mihaela Obreja⁸, Roman Hajek⁹

¹Hackensack Üniversitesi Tıp Merkezi John Theurer Kanseri Merkezi, Hackensack, NJ

²Institut Català D'oncologia Ve Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias I Pujol, Barcelona, İspanya

³Hematoloji Bölümü, Mor Kaposi Eğitim Hastanesi, Kaposvar, Macaristan

⁴Hemato-onkoloji Bölümü, Olomouc Üniversitesi Hastanesi Ve Tıp Ve Diş Hekimliği Fakültesi, Palacky Üniversitesi Olomouc, Olomouc, Çek Cumhuriyeti

⁵Irmandade Da Santa Casa De Misericórdia De Sao Paulo, Sao Paulo, Brezilya

⁶Gachon Üniversitesi Gil Tıp Merkezi, Kore

⁷Lösemi/kemik iliği Nakil Programı, Hematoloji Bölümü, British Columbia Üniversitesi, Vancouver, BC

⁸Amgen Inc., Thousand Oaks, Ca

⁹Ostrava, Ostrava Üniversitesi Hastanesi, Çek Cumhuriyeti

Amaç: Bağımsız incelemelerde, birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım (PFS) için, ASPIRE (Stewart, N Engl J Med. 2015) çalışmasında karfilzomib, lenalidomid ve deksametazonun (KRd) Rd'ye; ENDEAVOR (Dimopoulos, Lancet Oncol. 2016) çalışmasında ise karfilzomib ve deksametazonun (Kd) borteomib ve deksametazona (Vd) üstün olduğu görülmüştür. Bu raporda 2 randomize, açık etiketli, faz 3 çalışmada 6-7 aylık ek takip döneminden sonra elde edilen güvenlilik ve etkililik verileri sunulmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Daha önce 1-3 sıra tedavi almış olan erişkin RRMM hastaları 1:1 oranında randomize edildi. ASPIRE çalışmasında hastalar 1. ila 21. günlerde lenalidomid (25 mg) ve 1, 8, 15 ve 22. günlerde (28 günlük döngü) deksametazon (40 mg) aldı. KRd hastaları, 1. ila 12. döngüler arasında 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günlerde (20 mg/m² [1. döngünün 1. ve 2. günü]; daha sonra 27 mg/m²) karfilzomib aldı ve 13. ila 18. döngülerde 8. ve 9. günlerde karfilzomib kesildi. ENDEAVOR çalışmasında Kd hastaları 1, 2, 8, 9, 15 ve 16. günlerde karfilzomib (1. döngünün 1. ve 2. günü 20 mg/m²; daha sonra 56 mg/m²) ve 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ve 23. günlerde (28 günlük döngü) deksametazon (20 mg) aldı. Vd grubunda 1, 4, 8 ve 11. günlerde borteomib (1,3 mg/m²; IV veya SK) ve 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ve 12. günlerde (21 günlük döngü) deksametazon (20 mg) verildi. Karşılaştırmalar tabakalanmış log-sıra testine göre yapıldı; bu belgede sunulan veriler araştırmacı değerlendirmesine dayanmaktadır.

Bulgular: ASPIRE çalışmasında 792 hasta randomize edildi. Başlangıç özellikleri, kollar arasında dengeledi. 37,8 aylık (KRd) ve 37,0 aylık (Rd) medyan takip süresinde, medyan PFS 26,1 ay (KRd) ve 16,6 ay (Rd) (HR=0,67; %95 GA: 0,56-0,80; P<0,0001); 18 aylık PFS oranları ise %64,5

(KRd) ve %46,6'ydi (Rd). Progresyona kadar geçen medyan süre (TTP) 30,5 ay (KRd) ve 18,9 ay (Rd) (HR=0,62; %95 GA:0,51-0,76; P<0,0001). Sonraki tedaviye kadar geçen medyan süre (TTNT) KRd için ölçülemedi; Rd için ise 24,3 ay (HR=0,62; %95 GA:0,50-0,77; P<0,0001). Hastaların %16,8'i (KRd) ve %19,0'u (Rd) AO'lar sebebiyle tedaviyi bıraktı. Sırasıyla KRd ve Rd için derece ≥3 AO oranları, hipertansiyon için %5,9 ve %2,2, kalp yetmezliği için %3,9 ve %1,8 ve periferik nöropati için %4,6 ve %5,4'tü. ENDEAVOR çalışmasında 929 hasta randomize edildi. Başlangıç özellikleri, kollar arasında dengelendi. 19,4 aylık (Kd) ve 17,7 aylık (Vd) medyan takip süresinde, medyan PFS 17,6 ay (Kd) ve 9,4 ay (Vd) (HR=0,53; %95 GA: 0,44-0,63; P<0,0001); 18 aylık PFS oranları ise %48,7 (Kd) ve %23,9'du (Vd). Medyan TTP 19,4 ay (Kd) ve 10,2 ay (Vd) (HR=0,50; %95 GA:0,42-0,60; P<0,0001). Medyan TTNT 26,1 ay (Kd) ve 14,5 ay (Vd) (HR=0,49; %95 GA:0,40-0,60; P<0,0001). Hastaların %15,8'i (Kd) ve %14,9'u (Vd) AO'lar sebebiyle tedaviyi bıraktı. Sırasıyla Kd ve Vd için derece ≥3 AO oranları, hipertansiyon için %13,8 ve %3,3, kalp yetmezliği için %5,2 ve %2,0 ve periferik nöropati için %2,4 ve %8,6'ydi.

Sonuç: Bu sonuçlar, birincil analizlerle uyumlu olarak, RRMM hastalarında karfilzomibin tedavi rejimlerine dâhil edilmesinin PFS'de klinik olarak anlamlı iyileşme ve olumlu bir yarar-risk profili ile sonuçlandığını göstermektedir.

Çalışmalar ve editöryal destek, Amgen, Inc. tarafından finanse edilmiştir

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-11

Referans Numarası: 282

HEMOFİLİ HASTASI ÇOCUKLARIN DEPRESYON DÜZEYİ ÜZERİNDE ANNELERİNİN BAKIM VERME YÜKÜ VE DEPRESYON DÜZEYİ ETKİSİ

Elif Güler Kazancı¹, Derya Soy², Serap Deniz Sağnak³, Haluk Yavuzer⁴

¹Bursa Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Tıbbi Hizmetler Başkanlığı, Bursa

²İstanbul Tıicaret Üniversitesi İnsan Ve Toplum Bilimleri Fakültesi Psikoloji Bölümü, İstanbul

³Bursa Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Tıbbi Hizmetler Başkanlığı, Bursa

⁴İstanbul Tıicaret Üniversitesi İnsan Ve Toplum Bilimleri Fakültesi Psikoloji Bölümü, İstanbul

Giriş-amaç: Hemofili hastası çocukların depresyon düzeyi ve annelerinin depresyon düzeyinin karşılaştırılması, hasta çocukların annelerinin bakım verme yükü varlığı veya derecesinin ölçülmesi, bunun yanı sıra annenin bakım verme yükü ile çocuğun depresyon düzeyi karşılaştırması amaçlanmıştır.

Gereç-yöntem: Araştırma Bursa ilinde yaşayan hemofili hastası çocuk ve aileleri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın örneklemini 48 erkek öğrenci oluşturmaktadır. Katılımcıların yaşları 5-14 yaş arasında değişmektedir. Veriler, 6 soruluk "Kişisel Demografik Bilgi Formu", 53 soruluk "Kısa Semptom Envanteri", 22 soruluk "Bakım Verme Yükü Ölçeği" ve 27 soruluk "Çocuk Depresyon Ölçeği" kullanılmış ve toplamda 108 soru katılımcılar ile bire bir görüşülerek formların doldurulması şeklinde toplanmıştır. Ayrıca Mann Whitney analizi ve Kruskal Wallis analizi uygulanmıştır.

Bulgular: Katılımcıların ailelerinde hemofili hastası olup olmadığı incelendiğinde 27'sinin (%55.1) ailesinde hemofili hastası olduğu ve 21'inin (%42.9) ailesinde hemofili hastası olmadığı bulunmuştur. Tüm demografik değişkenler (çocuk yaş-aile gelir-anne eğitim-baba eğitim-kardeş sayısı) arasındaki ilişki incelendiğinde annenin eğitim düzeyi (r= .52, p< .01) ve babanın eğitim düzeyi (r= .62, p< .01) ile ailenin geliri arasında anlamlı yönde pozitif bir ilişki vardır. Çocuğun yaşı ve annenin depresyon belirtileri (r= .35, p< .5) arasında anlamlı yönde pozitif bir ilişki vardır. Çocuğun depresyon düzeyinin annenin depresyon düzeyine göre değişip değişmediğini belirlemek üzere yapılan Mann Whitney testi sonuçlarına göre annenin depresyon düzeyinin çocuğun depresyon düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu bulunmuştur (U=201.50, p<.05). Tüm ölçekler arasındaki ilişki incelendiğinde annenin bakım verme yükü ile annenin depresyonu (r= .29, p< .01) arasında anlamlı yönde pozitif bir ilişki vardır.

Sonuç: Özellikle çocuk kronik bir hastalığa sahip olduğunda annelerin bakım verme sorumluluğunu üstlendikleri bilinmektedir. Hemofili hastası çocuklar ve ailelerinin sosyal/ekonomik sorunlarının ve bu sorunların neden olduğu psikolojik etkilerin bulunması sayesinde, bu ailelerin sorunlarına çözüm getirilebilir. Bu hastalıklarla ilgili farkındalığın artırılması ile çocukların ve ailelerin sosyal ortamlarda karşılaştığı sorunlar daha az indirgenebilir. Annenin bilinçlendirilmesi, farkındalık kazandırılması, hastalıkla ilgili eğitilmesi çok önemlidir. Çünkü anne, çocuğun yaşamı ve

geleceğiyle ilgili yüksek kaygıya sahip olmaz ise çocuktaki kaygı düzeyi de azalır ve hem annenin hem de çocukların sosyalleşmesi sağlanır.

Anahtar kelimeler: Hemofili, kronik kan hastalıkları, bakım verme yükü, depresyon düzeyi

■ Enfeksiyon ve Destek Tedavileri

TP-12

Referans Numarası: 203

BAKIM PAKETİNİN PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON ÜNİTESİNDE SANTRAL VENÖZ KATETER ENFEKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Mehtap Ataseven Bulun², Gözde Öztürk¹, Ayşe Mert¹, Figen Türkel¹, Emine Kılıç¹

¹Özel Göztepe Medikalpark Hastanesi

²Okan Üniversitesi

Giriş ve amaç: Pediatrik kemik iliği transplantasyon ünitelerinde (KİT), santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonları (SVKİ) sağlık hizmeti ile ilişkili önemli sorunlardan biridir. Pediatrik servislerde, SVKİ 0,7- 7,4 oranında görülmekte ve enfeksiyon başına ortalama 45 000 dolar ilave maliyete sebep olmaktadır. Gelişen bu enfeksiyonları önlemek için santral venöz kateterlerin takılma, kullanım ve bakım aşamalarında alınması gereken önlemler uluslararası rehberlerde ayrıntılı olarak belirtilmiştir (1,2). Bakım paketi yaklaşımı; tek tek uygulanmaları halinde hastanın enfeksiyonlardan korunmasına olumlu yönde katkı sağlayan bilimsel olarak kanıtlanmış girişimlerin bir arada ve eş zamanlı uygulanmasıdır. Birçok çalışma bu yaklaşım ile hastane kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinin mümkün olduğunu göstermektedir. Bu yaklaşımda paketi oluşturan uygulamalar ya hep ya da hiç kuralına göre uygulanır yani birine uyumsuzluk halinde diğer uygulamalara da uyulmadığı kabul edilir (3,4). Bu çalışmadaki amacımız, pediatrik KİT ünitesinde takip ve tedavi edilen hastalarda santral kateter yerleştirme, bakım ve kullanım aşamalarını, rehberlerin önerilerine göre hazırlanan önlem ve bakım paketine uygun şekilde yaparak, bu paketin SVKİ önlemedeki etkinliğini belirlemektir.

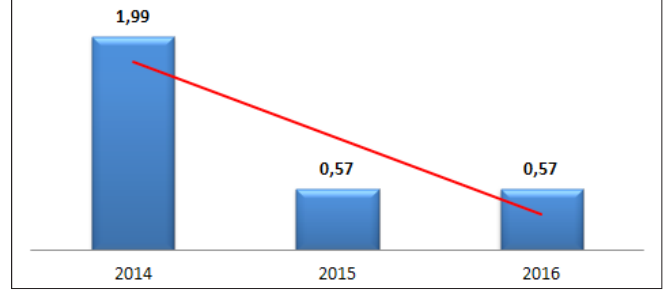
GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmanın, ilk aşaması bir yıl boyunca pediatrik KİT ünitesinde santral venöz kateter kullanılan hastaların, kateter enfeksiyonu gelişimi açısından prospektif olarak takip edilerek yapılması planlandı. SVKİ hızı hesaplandı. Çalışmanın ikinci aşamasında her bir hemşire önlem paketi için eğitime alındı. Her vardiya için kateterlerden sorumlu bir ekip lideri belirlendi ve önlem paketi takip formu ile kateterler kontrol edildi. Kateter bakımları ekip lideri tarafından yapıldı. CDC tarafından 2014 yılında güncellenen önlem paketi kullanıldı. (5). Çalışma sonunda elde edilen veriler bir önceki yılın verileri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel SPSS v22 paket programı kullanıldı. Veri analizi için bağımsız örneklem t testi uygulandı.

BULGULAR: Çalışmaya santral venöz kateteri bulunan toplam 286 hasta dahil edildi. Hastalar toplam 11.065 santral venöz kateter gününde izlendi. Ortalama kateter kullanım sıklığını $32 \pm 2,3$ /gün olduğu hesaplandı. 2014 yılında 113 hastadan 8'inde (%7) SVKİ saptandı. Bakım paketinin ve bakım ekibinin kullanıldığı 2015 yılında 93 hastadan 2'sinde (%2) SVKİ tespit edildi. Bakım paketine uyum oranı 2015 yılı için %98,7, 2016 yılı için %98,5 olarak hesaplandı. Çalışmamızın verileri, bakım paketinin kullanıldığı yıllardan önceki yılın verileri ile karşılaştırıldığında (Tablo 1), santral kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu sayısının 8'den 2'ye gerilediği gözlemlendi. SVKİ oranında oluşan azalmanın anlamlı olduğu ($p=0,002$) tespit edildi.

SONUÇ: Pediatrik KİT ünitelerinde SVKİ birçok etmene bağlı olarak gelişebilmektedir. Bu etmenlerden bazıları tanı ve immunsupresif tedavinin sebep olduğu sağlık durumu ile ilişkili olmasına rağmen birçoğu sağlık profesyonellerinin enfeksiyon kontrolü konusundaki tutum ve davranışları ile ilişkilidir (7). Hastaların enfeksiyonlara maruz kalmadan bakım almaları için sağlık bakım sunucularına kılavuz önerilerine göre yapılması gerekenleri yalnızca söylemek hasta sonuçlarında iyileşme sağlamamaktadır. Bakım sunumunda rol alan tüm sağlık çalışanlarının düzenli eğitimi ve uygulamalarıyla ilgili geri bildirimin verilmesi gerekmektedir. Seçilen bakım paketinin uygulaması yoğun çalışma koşullarında dahi sağlanmalı ve mutlaka takip edilmelidir. Bu amaçla her vardiya takip için görevli ekip üyesinin belirlenmesi, bakım paketi takip formunun etkin kullanılması hem bakım paketine uyumunun hem de kateterlerin yakından izlenmesini kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda literatürle uyumlu biçimde rehberlere doğrultusunda hazırlanan bakım paketlerinin kullanımı ve uygulamaların yakından takibi pediatrik KİT ünitesinde santral kateter ilişkili enfeksiyonları anlamlı derecede azaltmıştır.

Anahtar kelimeler: Santral Venöz Kateter Enfeksiyonları, Pediatrik KİT, Bakım Paketi

SVKİ Oranı (binde)



Tablo1. Yıllara Göre Verilerin Karşılaştırması

	2014	2015	2016
Hasta Sayısı (n)	113	93	80
Hasta Günü	4023	3574	3605
Santral Venöz Kateter Günü	4015	3534	3516
Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	8	2	2
Santral Venöz Kateter Kullanım Oranı	1	0,99	0,98
Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyon Hızı*	1,99/1,000	0,57/1,000	0,57/1,000

*P<0,002

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

TP-13

Referans Numarası: 108

KARDİYOJENİK VE HEMATOPOETİK MEIS İNHİBİTÖRLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ

Fatih Kocabaş¹, Semih Arbatlı¹, Raife Dilek Turan¹, Galip Servet Aslan¹, Esra Albayrak¹, Merve Uslu¹, Serdar Durdağı², Zafer Gülbaz³

¹Rejeneratif Biyoloji Araştırma Laboratuvarı, Genetik Ve Biyomühendislik Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Biyofizik Bölümü, Tıp Fakültesi, Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Kemik İliği Nakli Birimi, Özel Anadolu Hastanesi, Kocaeli, Türkiye

Önceki çalışmalarımızda hücre döngüsü bloklanması ve susturulmasında işlev gören regülatörlerin, kardiyomiyositlerin ve kök hücre havuzlarının yenilenmesindeki etkisini ortaya koymuştuk. TALE-tipi homeobox gen ailesine ait olan Meis1, hematopoetik kök hücrelerin (HKH) susturulmasında ve kardiyomiyosit hücre döngüsünün bloklanmasında önemli bir regülatör işlevi görmektedir ve potansiyel bir terapötik hedef olma özelliği taşımaktadır. Bu durum, ex-vivo HKH ve kardiyomiyosit proliferasyonunu aktive eden MEIS inhibitörlerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu doğrultuda, benzer homeobox aile inhibitörlerinin kütüphanesi oluşturulmuş ve MEIS homedomain proteinine karşı in-silico ilaç taraması gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık olarak bir milyon üstünde ilaca dönüştürülebilir farklı küçük moleküller AutoDock Vina ve PaDEL-ADV platformu kullanılarak test edilmiştir. Ayrıca, varsayımsal MEIS inhibitörlerinin (MEISi) sitotoksikite ve kardiyotoksikite verileri bağımsız olarak PubChem bioassay analizleri ve HERG1 kanalına kenetlenmesi sayesinde tanımlanmıştır. Varsayımsal MEIS inhibitörlerinin in vitro konformasyonu, ex-vivo HKH çoğaltımı ve neonatal kardiyomiyositlerde MEIS'e bağımlı lusiferaz raporör kullanılması ile sağlanmıştır. MEISi-1 ve MEISi-2 olarak adlandırdığımız küçük moleküllerin fare (LSKCD34^{low} hücreler) ve insan (CD34⁺, CD133⁺, ALDH^{hi} hücreleri) HKH çoğaltımı sağladığını gösterdik. Ayrıca, MEIS inhibitörlerinin kardiyomiyositlerin, in vitro ve in vivo durumlarda hücre siklusuna girmesini indüklediğini, kardiyomiyositlerin Ph3+ TnnT+ immüno boyama prosedürü uygulanarak gösterilmiştir. MEIS inhibitörleri, MEIS tarafından hedeflenen genlerin ekspresyonlarında ve sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinde azalmalara neden olmaktadır. Ayrıca MEIS inhibitörlerinin S-fazı dönüşümü ve HDR genlerinin (XRCC2, Mcm2, Mre11a ve PCNA) ekspresyonunu arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu bulgular, rejeneratif

kardiyoloji ve gen düzenlemesi yapılmış HKH çoğaltımında kullanılabilecek MEIS inhibitörlerini geliştirdiğimizi açıkça göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Meis1, kardiyomiyositi, hematopoez, HKH, küçük moleküller, HDR

■ Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-14

Referans Numarası: 126

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİLİ HASTALARDA HÜCRE İÇİ IL-10 DÜZEYLERİ

Özden Özcan¹, Metin Yusuf Gelmez¹, Suzan Çınar¹, Günnur Deniz¹, Melih Aktan²

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı - İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş-Amaç: CD5⁺CD19⁺ regülatör B (Breg) hücreleri IL-10 salgılayarak immün sistemi baskırlar. Kronik lenfositik lösemi (KLL); kemik iliği ve periferik kanda CD5⁺CD19⁺ monoklonal B hücrelerinin (KLL hücreleri) birikimiyle karakterizedir ve klinik seyri çok değişkendir. KLL hastalarının bir kısmında yüksek lenfosit sayılarına rağmen uzun süre tedavi almadan takip edilmesi ve Breg hücreler ile benzer immüfenotipik özellik göstermesi nedeni ile bu çalışmada IL-10 sentezleyen KLL hücre düzeyinin akan hücre ölçer ile saptanması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: KLL tanısı almış 24 hasta ve 14 sağlıklı bireyden elde edilen heparinize kan örneklerinde ficoll gradient yöntemi ile periferik kan mononükleer hücreler (PKMH) elde edilmiştir. PKMH'ler CpG (1 ug/ml) ile 37°C, %5 CO₂ etüvde 48 saat kültüre edilmiş uyarımın 44. saatinde Brefeldin A, PMA (20 ng/ml) ve Ionomisin (1 ug/ml) eklenmiştir. Uyarım sonrası hücreler anti-CD5, anti-CD19 ve anti-CD38 monoklonal antikorları ile yüzey belirteçleri, anti-IL-10 ile hücre içi sitokin seviyesi akan hücre ölçer ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler Mann Whitney-U ve Wilcoxon testleri ile yapılmıştır.

Bulgular: Uyarımsız koşulda KLL'li ve sağlıklı bireylerin hücre içi IL-10 içeriklerinde bir değişiklik gözlenmemesine karşılık, uyarım sonrası KLL'li hastaların lenfosit ve CD19⁺ kapısında, CD19⁺-IL-10⁺ hücre oranlarının sağlıklı bireylerden yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, p<0.0001 ve p<0.0001). CD5⁺CD19⁺ lenfosit kapısında uyarımsız şartlarda KLL'li hastaların IL-10 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanırken (p<0,0001), uyarım sonrası anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Bulgularımız, KLL hücrelerinde saptanan yüksek hücre içi IL-10 içeriğinin, hastalığın klinik seyrinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın, KLL hücrelerin Breg hücreleri ile olan benzerliğini araştıran çalışmalara katkı sağlayacaktır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 55010.

Kaynaklar

- Antosz H., Wojciechowska K., Sajewicz J. ve ark. IL-6, IL-10, c-Jun and STAT3 expression in B-CLL. Blood Cells. 2014, 54 :258-265.
- Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. J Clin Invest. 2007 May;117(5):1175-83

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, KLL, IL-10, Breg

■ Hematopoez/ Sitokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apoptoz

TP-15

Referans Numarası: 280

GEBELİKTE KÖK HÜCRE FAKTÖR (SCF) VE GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) DÜZEYLERİ VE İN VİTRO ETKİLERİ

H. Yalın Akın¹, Pınar Yurdakul², Doruk Cevdi Katlan³, Gökçen Örgül⁴, M. Sinan Bektaş⁴, Meral Bektaş⁵

¹Ankara Üniversitesi Akra Dışı Doku Ve Kordon Kanı Bankası

²Tobb Etü Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ad

³İstanbul Süleymaniye Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Ve Jinekoloji Ad

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Amaç: İnsan hematopoietik kök hücrelerinin (HKH) proliferasyonu ve farklılaşması sitokinler ile düzenlenir. Başlıca kemik iliği (Kİ), çevre kanı (PK) ve göbek kordon kanı (KK) kaynaklı HKH naklinde kısa dönemli yapılanma sağlayan CD34⁺ HKH'lerin engraftman kapasitelerinin in vitro belirlenmesinde kullanılan en yaygın yöntem koloni oluşturma (CFU) testleridir. CFU testleri, ortama eklenen çeşitli hematopoietik sitokinler aracılığıyla HKH proliferasyonu ve farklılaşma potansiyeli belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan sitokinler, tarihsel olarak önceleri amniyon sıvısı (AS) veya hücre serisi kaynaklı olmuştur. Günümüzde ise rekombinant insan proteinleri yaygın kullanıma girmiştir. Hassas ve optimal konsantrasyonlarda kullanılabilmeleri yönünden avantajlı olan bu proteinlerin çok düşük miktarlarının pahalı olması ve saklama koşullarının zorluğu gibi dezavantajları nedeniyle farklı sitokin kaynakları arayışına gidilmektedir. Günümüzde kullanılmayan, elde edilmesi kolay, doğal, otolog sitokin kaynakları bu soruna çözüm oluşturabilir. Gebelik sürecinde fetal gelişim sürecinde hematopoietik sitokin düzeylerinde artış kısıtlı sayıda araştırmada gösterilmiştir (Raynor, 1995; Kraus, 2010). Bu verilerden yola çıkarak bu çalışmada, elektif sezaryen doğumlardan elde edilen Maternal plazma (MP), KK plazması (KKP) ve AS'nin in vitro KK kısa dönem CFU potansiyeline etkisi ve bu kaynaklardaki Kök Hücre Faktörü (SCF), G-CSF ve İnterlökin (IL)-3 hematopoietik sitokin düzeylerinin serolojik yöntemlerle belirlenmesi hedeflenmiştir.

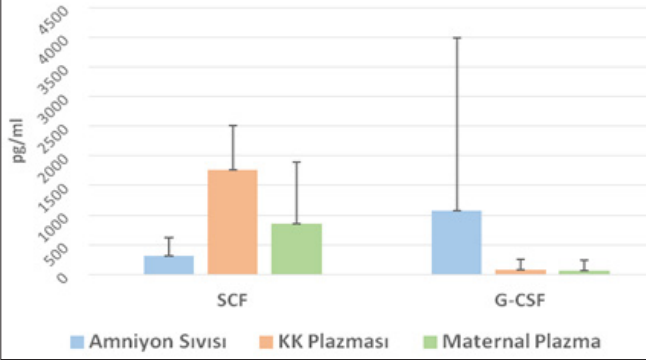
Gereç ve Yöntem: Çalışmaya elektif sezaryen doğum yapan 20 gönüllü bağışçıdan toplanan AS, KK ve MK örnekleri dahil edilmiştir. Toplanan örneklerin bir kısmı sitokin düzeylerinin serolojik belirlenmesi amacıyla -30°C'de saklamaya alınmış, kalan örnekler ise bekletilmeksizin CFU testlerinde kullanılmıştır. CFU oluşumu, 37°C'de, %5 CO₂'li ortamda 14 gün inkübasyon sonrası koloni sayımları ile değerlendirilmiştir. AS, KKP ve MP'deki SCF ve G-CSF sitokin konsantrasyonları, sandviç Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile 5 farklı dilüsyonda standart, pozitif ve negatif kontroller dahil edilerek *human SCF*, *G-CSF* ve *IL-3 ELISA Kit* (R&D Systems) ile üreticinin önerdiği protokol doğrultusunda belirlenmiştir.

Bulgular: AS, KKP ve MP deney grupları arasında en yüksek SCF konsantrasyonu KKP'de gözlenmiştir (1.761 pg/ml; aralık: 1.089-2.514 pg/ml). MP'de, ortalama 852 (530-1.889) pg/ml konsantrasyonda saptanırken, en az SCF düzeyi AS'de tespit edilmiştir (309 pg/ml; aralık: 110-622 pg/ml). AS, en yüksek G-CSF konsantrasyonuna (1.068 pg/ml; aralık: 613-3.996 pg/ml) sahip deney grubunu oluşturmaktadır. KKP ve MP'de ise sırasıyla, 85 (45-249) pg/ml ve 62 (44-237) pg/ml G-CSF saptanmış olup ticari sitokin kokteylinde ELISA ölçüm sınırlarının altında kalmıştır (Şekil 1). IL-3 düzeyleri, ticari sitokin kokteyli dahil tüm gruplarda minimum değerin altında gözlenmiştir. KK plazması, maternal plazma ve AS'nin seri dilüsyonlar halinde uygulandığı hücre kültürlerinde koloni gözlenmemiştir.

Sonuç: Hematopoezde kritik rol oynayan sitokinlerden SCF KKP'de; G-CSF ise AS'de yüksek düzeylerde saptanmıştır. Ancak bu düzeyler kısa dönem CFU testlerinde tek sitokin kaynağı olarak kullanıldığında koloni oluşumunu mümkün kılamamıştır. İleriki çalışmalarda tek başına AS veya KKP ile birlikte AS'nin, KK HKH'nin uzun dönem engraftman yeteneğine etkisi LTC-IC testleri kullanılarak araştırılacaktır. Verilerimiz, yüksek SCF içeriği ile KKP'nin KK CD34⁺ HKH ekspansiyonunda destekleyici olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. İlaveten, HKH nakillerinde yaygın olarak kullanılan plazma ve eritrosit uzaklaştırılmış KK yerine, plazma içeren ürününün kullanılması engraftman başarısına katkı sağlama olasılığı taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Kordon kanı, maternal plazma, amniyon sıvısı, hematopoietik sitokinler, CFU

AS, KKP ve MP'de SCF ve G-CSF Düzeyleri



Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-16

Referans Numarası: 583

ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKS EDEN VAKALARDA DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU SONUÇLARI

Fatma Nihan Akkoç Mustafayev¹, Nurgül Özgür Yurttaş², Deniz Özmen², Dilek Keskin², Sevil Sadri², Selin Berk², Ayşe Salıhoğlu², Ahmet Emre Eşkazan², Muhlis Cem Ar², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Teoman Soysal²

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Çalışmamızın amacı allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası nüks saptanan vakalarımızda donör lenfosit infüzyonu (DLİ) uygulamalarımızın sonuçlarını ve bu sonuçlara etkili olma olasılığı olan faktörleri değerlendirmektir.

Hastalar ve yöntem: Kliniğimizde 1993-2017 yılları arasında AHKHN yapılmış olan 621 hastanın ve dış merkezde AHKHN yapılmış olup nakil sonrası nüks saptanan hastaların takip dosyaları ile elektronik kayıtları retrospektif olarak incelenerek toplamda 57 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, birincil tanıları, AHKHN zamanı ve sonrasındaki komplikasyonlar, nüks tipi, nüks sonrası tedavi yöntemi, DLİ yapılan hastalarda CD3+ hücre dozu ve zamanı, DLİ sonrası komplikasyonlar ile hasta ve verici arasındaki insan lökosit antijenleri (HLA), ABO uyumu, yakınlık derecesi kaydedildi. Hastalar DLİ alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Takibinde DLİ alan hastalar ise kendi arasında verilen hücre sayısına göre karşılaştırıldı.

Bulgular: 57 hastanın 27'si kadındı (%47,4). Olguların çoğunluğu akut miyeloid lösemi (AML) (%50,9) tanısı ile izlenmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların tanı dağılımı tablo 1'de verilmiştir. AHKHN sonrası hastalarda medüller nüks oranı daha yüksekti. Nüks saptandıktan sonra hastaların kimerizm tayini ve klinik durumlarına göre tedavi verilmesine karar verildi. Toplam 30 hastaya (%52,6) DLİ verildiği saptandı. Bu hastaların genel özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir. DLİ alan hastaların 15'i (%50) kadındı. Yaş ortancası 41 (aralık:18-68) idi. DLİ verilen hastalarda; toplam verilen CD3+ hücre dozunun ortanca değeri $5,3 \times 10^7$ hücre/kg (aralık: $0,9-14 \times 10^7$ hücre/kg) idi. DLİ ardından remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında toplam CD3+ dozu açısından anlamlı farkları yoktu ($p=0,553$). Birden fazla seansla DLİ alanlarda ortancaya göre toplam CD3+ hücre dozu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0,041$). Bir veya birden fazla DLİ alanlar arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,671$). Dört hastada (%14,3) hematolojik yanıt, 1 hastada (%3,6) moleküler yanıt tespit edildi. Çalışmamızda DLİ alan hastalarda remisyona oranlarını etkileyen faktörlere bakıldığında hastalık tipi, DLİ sonrası greft-versus-host-hastalığı (GVHH) gelişimi, hastanın ve vericinin viral seroloji durumu, hastanın verici ile HLA ve ABO uyumu, yakınlık derecesi, verilen T hücre dozu ve seansı arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). Aynı faktörler nüks sonrası sağkalıma etkisi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). AML tanılı hastaların 2 yıllık genel sağkalım (GSK) oranı %40,1; 3 yıllık GSK oranı %24,1 olarak bulundu. ALL tanılı hastaların 1 yıllık GSK oranı %50; 2 ve 3 yıllık GSK oranı %0'dı. Diğer hastaların 1 yıllık GSK oranı %50; 2 yıllık GSK oranı %33'tü.

Tartışma: Çalışmamızda DLİ ardından remisyona giren ve girmeyen hastalar arasında toplam CD3+ dozu açısından anlamlı farkları yoktu. Çalışmamızın sonuçları ile benzer şekilde Deol A. ve Lum L.G.'nin makalesinde uygulanan T lenfosit dozlarındaki artışın AML'de remisyona oranlarını arttırmadığı, aksine komplikasyonların arttığını ve zararlı olabileceğini belirtmiştir. AML/MDS tanısı ile izlenen hastalarda yapılan çalışmalara baktığımızda remisyona oranları %20-%66 arasında değişmektedir. Bu verilere göre lokal olgu serilerinde, bizim çalışmamızdan elde edilenler de dahil olmak üzere, yakın sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Ancak hastaların nakil öncesi ve nüks sırasındaki risk grupları veya hastalık aktivitesini de dahil edebileceğimiz ölçüde karşılaştırma yapabilmek zordur. Bu olguların pretransplant hastalık riski nüks sonrası sağkalımda etkili olabilir ama bizim çalışmamızda bu veri eksiktir.

Sonuç: Günümüze dek yapılan çalışmalara göre DLİ tedavisi elimizdeki en güçlü silahtır, fakat ideal zamanlama ve dozu bilinmemekte, standart bir klinik uygulama bulunmamaktadır. Bu nedenle, daha geniş hasta gruplarında çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Allogeneik hematopoietik kök hücre nakli, donör lenfosit infüzyonu

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	15	50
	Erkek	15	50
Birincil tanı	ALL	4	13,3
	AML	18	60
	Bifenotipik lösemi	1	3,3
	HL	2	6,7
	KLL	1	3,3
	KML	2	6,7
	MDS	1	3,3
	NHL	1	3,3
Tanı saptandığı risk durumu	Düşük	2	6,7
	Yüksek	28	93,3
AHKHN anında hastalık durumu	Aktif hastalık	6	21,4
	1. Tam remisyon	3	10,7
	2. ve daha sonraki remisyon	17	60,7
	Parsiyel remisyon	2	7,1
ABO uyumu	Uyumsuz	13	50
	Uyumlu	13	50
HLA uyumu	Mismatch	6	0
	Tam uyumlu	27	96,4
	Haplo-özdeş	1	3,6
Nakil hazırlık rejimi	Non-miyeloblastif	3	10,7
	Düşük yoğunluk rejim	4	14,3
	Miyeloblastif	21	75
HKHN sonrası remisyon	Yok	4	16
	Var	21	84
İmmünesupresif tedavi	Alınmış	1	3,4
	Alınmamış	28	96,6
GVHH	Yok	18	62,1
	Var	11	37,9
Akut GVHH	Yok	26	89,7
	Var	3	10,3
Kronik GVHH	Yok	20	69
	Var	9	31
HKHN sonrası medüller nüks	Yok	4	13,3
	Var	26	86,7
HKHN sonrası ekstramedüller nüks	Yok	25	83,3
	Var	5	16,7
HKHN sonrası moleküler nüks	Yok	29	98,7
	Var	1	3,3
Nüks saptandığı sırada kurtarma tedavisi olarak immünesupresif tedavi verilmesi	Hayır	10	34,5
	Evet	19	65,5
Nüks sonrası kemoterapi verilmesi	Alınmamış	9	30
	Alınmış	21	70
Nüks sonrası tirozin kinaz inhibitör tedavisi	Alınmamış	28	93,3
	Alınmış	2	6,7
Nüks sonra verilen tedavi sonucundaki remisyon yanıtı	Yok	23	82,1
	Hematolojik	4	14,3
	Moleküler	1	3,6
İkinci HKHN	Yok	29	100
	Var	0	0
Son durum	Evlilik	23	76,7
	Yaşıyor	7	23,3
Ölüm nedeni	Progresyon	7	35
	Sepsis	12	60
	İnterkranyal kanama	1	5

		Frekans(n)	Yüzde(%)
Tanı	ALL	8	14,0
	AML	29	50,9
	Bifenotipik Lösemi	2	3,5
	HL	3	5,3
	KLL	1	1,8
	KML	9	15,8
	MDS	2	3,5
	MM	1	1,8
	NHL	2	3,5
	Toplam	57	100

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANAN KRONİK MİYELOİD LÖSEMI HASTALARINDA HEPATİT B VİRÜS SEROPOZİTİFLİĞİ

Nurgül Özgür Yurttaş¹, Burak Sarılar², Deniz Özmen¹, Dilek Keskin¹, Sevil Sadri¹, Selin Berk¹, Ayşe Salihoglu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Muhlis Cem Ar¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Yıldız Aydın¹, Teoman Soysal¹

¹*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

²*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

Giriş: Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonları küresel bir sağlık problemi olup, HBV pozitifliği açısından Türkiye orta endemik bölgeler arasındadır. Türkiye'deki HbsAg ve anti-HBc IgG prevalansları sırasıyla %4,5 ve %30,6 oranındadır. HBV enfeksiyonu, hematolojik malinitesi olan hastaların takip ve tedavisi sırasında sorunlar yaşatabilmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kronik miyeloid lösemi (KML) tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Ancak TKİ başlanmadan önce KML vakalarının HBV yönünden tanınması ve izole anti-HBc IgG pozitifliği olan olguların yönetimi halen tartışmalıdır.

Amaç: KML tanılı ve TKİ kullanan hastalarda HbsAg ve anti-HBc IgG pozitifliği sıklığını ve bu olguların gidişatını değerlendirmektir.

Olgu ve metod: Halen devam etmekte olan çalışmamızda toplam 240 kronik faz KML tanılı hastanın 74'ünün HBV belirteçleri (HbsAg, anti-HBc IgG, anti-Hbs, HBV DNA) ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine bakıldı. Hastaların genel özellikleri, TKI tedavi ve takip süreleri ile yanıt oranları geriye dönük olarak kaydedildi.

Sonuçlar: Hastaların özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Birinci dizi TKİ tedavisi olarak olguların 56’sı imatinib (İM), biri nilotinibi (NİL) kullanmakta iken geri kalan 17 olgu iki veya daha fazla dizi TKİ almıştı. Ortanca takip süresi 104 aydı (aralık, 3-215 ay). Yalnızca bir hasta TKİ tedavisi öncesinde HBV açısından taranmıştı. Bu olgu dışındaki diğer hastaların TKİ başlanması ve HBV taraması arasında geçen ortalama süre 98 aydı (aralık, 2-179 ay).

Olguların 43'ü ya HBV ile hiç karşılaşmamış ya da anti-Hbs negatifti. 19 hastada anti-HBc IgG pozitifliği saptandı ve bu olguların 10'unda anti-Hbs pozitifliği. Anti-HBc IgG pozitif olgular arasında, 12 hastanın HBV DNA'sı negatif iken kalan 7 olgunun HBV DNA sonuçları halen beklenmektedir. İzole anti-HBc IgG pozitifliği olan olguların hiçbir HBV için profilaktik antiviral tedavi almadı. Dört hastanın (%5) tarama sırasında serum ALT düzeyleri yüksek saptandı. Bu hastalardan biri HbsAg pozitifliği (ALT: 65 IU/ml) (Tablo 2, olgu 1); İM tedavisi almakta olan diğer olgunun (ALT: 54 IU/ml) ise anti-HBc IgG pozitif ancak anti-Hbs ve HBV DNA'sı negatif saptandı. Kalan 2 olgu HBV ile karşılaşmamış ve sırasıyla dasatinib ve NIL kullanan bu hastalarda muhtemelen TKI ile ilişkili İ. (ALT: 57 IU/ml) ve II. (ALT: 101 IU/ml) derece hepatotoksisitetleri mevcuttu.

İki hastanın HbsAg'si pozitif ve bu hastaların klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. İlk olgunun HbsAg pozitifliği İM tedavisine başladıktan 4 ay sonra tespit edilmişti ve bu hastada tıransı serum ALT'si yüksek (174 IU/ml); HBeAg ve HBV DNA'sı pozitif. Hastaya tenofovir başlandı ve HBV DNA yanıtı elde edildi. Hasta halen İM tedavisi altında majör moleküler yanıt (MMY) ile izlenmektedir. Diğer vakada İM tedavisinden 28 ay sonra HBV reaktivasyonu gözlemedi. Lamivudin tedavisi ile HBV DNA negatifliği ve hasta halen MMY'sini korumakta olup, İM'e devam edilmektedir.

Tartışma: TKİ tedavisi altında gelişen HBV reaktivasyon riski ve dolayısıyla TKİ başlanmadan önce HBV açısından taramanın gerekli olup olmadığı halen tartışmalıdır. ESMO ve ELN kılavuzlarında TKİ tedavisi öncesi HBV taraması önerilmemişken, en yeni NCCN kılavuzu ve EMA belgelerinde TKİ başlandıktan sonra gelişen HBV reaktivasyon olguları bildirilmesinden yola çıkılarak, TKİ tedavisi öncesi HBV taraması önerilmektedir. Hasta kohortumuzdaki tetkik edilmiş olgularda sırasıyla HbsAg ve anti-Hbc IgG pozitiflikleri %3 ve %26 oranında idi, ki bu oranlar genel Türk popülasyonunun oranları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, bu sonuçlar ile veriler olmasına rağmen kohortumuzda iyileşmiş HBV enfeksiyonu ile izole anti-Hbc IgG pozitifliği ve negatif HBV DNA'sı olan hastalardaki TKİ kullanımı sonrası HBV reaktivasyon riski düşük gibi gözükmemektedir. KML tanılı TKİ tedavisi almakta olan vakalarda bu soruları yanıtlamak için HBV belirteçlerinin seri şekilde bakıldığı boylamsal çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: İmatinib; Hepatit B virüsü; Kronik miyeloid lösemi; Tirozin kinaz inhibitörü

Tablo 1. Hastaların özellikleri (ALT, alanin aminotransferaz, DAS, dasatinib, E, erkek, HBV, hepatit B virüsü, İM, imatinib, K, kadın, MMY, mayje moleküler yantı, NIL, nilotinib, TKI, tirozin kinaz inhibitörü).

*Nil, bir hastada bronci ve diyaframda ne kisterna rejimi olarak bulunuldu.

Parametre	Değer
Çocuklar (E.K.), n	46/28
Ortanca yaşı, yıl (arabik)	31 (25-38)
İkizlik risk oranı,	39/347
İkizlik oranı/göreceli, %	
Ortanca riskli oranı, ay (arabik)	104 (5-215)
Ortanca TKI kalınlık oranı, ay (arabik)	100 (2-176)
Klinikteki MMV oranı	88%
TKI kalınlıktan önceki HIV oranı ortanca kadar geçen süre, ay (arabik)	98 (2-176)
HIV oranı ortanca yapıldığı sırada kalınlıktan önce TKI ile	
Büyük olan, n (%)	56 (76)
Büyük olan DAA's, n (%)	11 (15)
NİL, n (%) ^a	7 (9) ^a
HIV oranı ortanca HIV negatif	43 (57)
HIVAg pozitif hasta sayısı, n (%)	2 (3)
Anti-HIV IgG pozitif hasta sayısı, n (%)	19 (26)
İzole anti-HIV IgG pozitif hasta sayısı, n	
DM tedavisi almada, n	2
DAA tedavisi almada, n	2
Anti-HIV IgG + anti-HIV pozitif hasta sayısı, n	18
DM tedavisi almada, n	2
DAA tedavisi almada, n	1
NİL tedavisi almada, n	2
İzole anti-HIV pozitif hasta sayısı, n (%)	10 (14)
Anti-HIV<10 IU	0
Anti-HIV 10-100 IU	4
Anti-HIV>100 IU	6
ALT düzeyleri, n (%)	
Normal	70 (87)
I-II. derece artmış	4 (5)
III-IV. derece artmış	0

Tablo 2. HbsAg pozitif hastaların klinik gidişatı (E, erkek; HBV, hepatit B virüsü; KML, kronik miyeloid lösemi; MMY, major moleküler yanıt; TKI, tirozin kinaz inhibitörü)

Grp	Yr/ Cluster	KML case n=161	Tk1 baseline n=161	KML case secondary HBV cases n=161	HBV case n=161	Tk1 baseline secondary HBV cases n=161	In HBV DNA detected (n=161)	In ALT detected (n=161)	HBV index n=161	See HBV DNA detected (n=161)	See ALT detected (n=161)	Tk1	Year diagnosed
1	15E	11/2007	01/2008	Bilimuncy	01/2008	1 yr	51,500/300	1/4	Tenaflovir	-11.00	0	NA	MBV
2	08E	11/2008	11/2008	Bilimuncy	04/2011	38 yr	Bilimuncy	21	Lamivudine	0	30	NA	MBV

■ **Pediyatrik Akut Lösemiler**

TP-18

Referans Numarasi: 201

PEDİYATRİK FEBRİL NÖTROPENİDE KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARINI ÖNGÖRMEDE PCT, CRP, PRESEPSİN VE STREM- 1 DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

Zeynep Canan Özdemir¹, Yeter Düzenli Kar¹, Ağgül Canik², Zeynep Küskü Kiraz², Hülya Özen³, Özcan Bör¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

³Eskişehir Osmanağa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: Febril nötropeni hematolojik maliniteli hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri enfeksiyonlardır. Bu nedenle febril nötropeni sırasında, bakteriyemi veya şiddetli bakteriyel enfeksiyon riski taşıyan hastaları belirlemek için birçok biyomarkör ile ilgili çalışma yapılmıştır. Bu prospektif kontrollü çalışmada, febril nötropenik çocuklarda kan dolaşımı enfeksiyonlarını öngörmede prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP), presepsin (PRE-SEP) ve solubl-myeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör (sTREM- 1) düzeylerinin önemi araştırılmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 2015-2016 yılları arasında kemoterapi sonrasında febril nötropeni nedeni ile başvuran 30 çocuk hastanın 47 atağı alındı. Kontrol grubu, malinite tedavisi görmüş nötropenisi ve ateşi olmayan 27 çocuktan oluşturuldu. Hastalardan başvurunun 0 ile 24. saati arasında (1.gün), 24-48 saati arasında (2.gün) ve 7.gününde kan örnekleri toplandı. Kontrol grubundan ise bir defa kan örneği alındı. Febril nötropeni atakları kan kültürü sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. Kan kültüründe etken izole edilen ataklar kültür pozitif, etken izole edilemeyen ataklar kültür negatif ataklar olarak tanımlandı. Kültür (+) ataklar ile kültür (-) ataklar 1,2,7. gün CRP, PCT, PRE-SEP, sTREM- 1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. ROC eğrileri (Receiver operator characteristic curve) kullanılarak sensitivite, spesifite, değerleri belirlendi.

Sonuçlar: Başvuru anında hastaların ortalama PCT, CRP, PRE-SEP, sTREM-1 düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.034$, $p=0.001$, sırasıyla). Atakların 13'ünde (27,6%) kan kültüründe üreme oldu. Kültür (+) ataklarda 1,2 ve 7. günlerdeki median PCT düzeyleri, kültür(-) ataklardaki değerlerinden yüksekti ($p<0.05$, hepsi için). Kültür (+) ataklarda 1, 2 ve 7. gün median CRP düzeyleri, kültür (-) ataklardaki değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0.01$, $p=0.001$, $p<0.05$, sırasıyla). Kültür (+) ve kültür (-) ataklar arasında 1,2 ve 7.gün PRE-SEP ve sTREM-1 düzeyleri açısından farklılık bulunmadı ($p>0.05$, hepsi için). PCT ve CRP'nin birinci gün sensitivite/ spesifite değerleri sırası ile %61,5/ %89,4 ve %84,6 / %55,9 bulundu. Kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastaları ayırt etmede CRP ve PCT'nin tanılmal önemi yüksek sayılabilecek düzeyde iken PRE-SEP ve sTREM-1'in tanı koydurucu gücü düşüktü.

Tartışma: Çalışmamızda febril nötropenik çocuklarda PRE-SEP ve sTREM-1 düzeylerinin çok ağır nötropenide olmalarına rağmen ölçülebilir düzeylerde olduğu görülmüştür. Bu bulgu, PRE-SEP'in nötrofilden daha çok monositler tarafından salgılandığını ayrıca doku makrofajlarından PRE-SEP üretiminin plazma presepisin düzeyinin sürdürülmesinde önemli rol oynuyor olabileceği hipotezini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Diğer yandan, istatistiksel açıdan farklılık olmasa da klinik olarak sepsis bulguları olan hastaların ortalama sTREM-1 düzeylerinin yüksek bulunması sTREM-1'in klinik gidişi tahmin etmede kullanılabilecek potansiyel bir marker olabileceğini göstermektedir. Ancak bu sonuçların daha geniş kapsamlı çalışmalarda desteklenmeye ihtiyacı vardır. Sonuçlarımızı göre, kan dolaşımı enfeksiyonlarını öngörmede serum PRE-SEP ve sTREM-1 düzeylerinin çok değerli olmadığı, ilk 24 saatteki CRP ve PCT düzeylerinin bu konuda yol gösterici olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, çocuk, kan dolaşımı enfeksiyonları, CRP, PCT, PRE-SEP, sTREM-1

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-19

Referans Numarası: 424

YENİ TANILANAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA PULMONER FONKSİYONLAR, SOLUNUM KAS KUVVETİ VE ENDURANSI

Zeliha Çelik¹, Meral Boşnak Güçlü¹, Zübeyde Nur Özkurt²

¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi Ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Hematolojik maligniteli hastaların immün sisteminde oluşan defektler nedeniyle bu hastalar respiratuar enfeksiyonlar ve enfeksiyona bağlı olmayan komplikasyonlar açısından yüksek risk taşırlar. Bu hastalarda doğrudan maligniteye bağlı ya da tedaviye bağlı pulmoner problemler ortaya çıkabilir. Inspiratuar kasların fonksiyonlarının değerlendirilmesi için solunum kas kuvvet ve enduransının değerlendirilmesi önemlidir. Inspiratuar kaslar günlük yaşamda submaksimal düzeyde kullanıldıkları için endurans değerlendirmesi solunum kas fonksiyonelliği açısından önemlidir. Ancak literatürde yeni tanılanan hematolojik maligniteli hastalarda solunum kas kuvvet ve enduransının değerlendirildiği çalışma yoktur. Bu sebeple yeni tanılanan hematolojik maligniteli hastalarda solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti ve enduransını sağlıklılarla karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yeni tanı konulan hematolojik maligniteli 13'ü (%65) akut myeloid lösemi, 3'ü (%15) akut lenfoblastik lösemi, 2'si (%10) myelodisplastik sendrom, 2'si (%10) multipl myelom olan toplam 20 hasta (42.05±12.42 yıl, 9E, 11K) ve 16 sağlıklı birey (40.12±11.55 yıl, 6E, 10K) dahil edildi. Solunum fonksiyonları spirometre, solunum kas kuvveti [maksimal inspiratuar basınç, maksimal ekspiratuvar basınç (MİP, MEP)] ağız basınç ölçüm cihazı, artan eşik yükünde solunum kas endurans testi (PowerBreath®) kullanılarak ölçüldü. Endurans değeri bireylerin ulaştığı basınç ve toplam test süresinin çarpımı [basınç*süre (cmH₂O*sn)] ile elde edildi.

Bulgular: Hematolojik maligniteli hastaların solunum kas enduransı basınç*süre ortalamaları sağlıklılardan düşüktü, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.29$). Ölçülen MİP ($p=0.01$), MEP (0.03) ve beklenenin %MİP ($p=0.008$) ve %MEP ($p=0.016$) değerleri sağlıklı bireylerden istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. Grupların %FEV₁, %FVC, %FEV₁/FVC, %FEF₂₅₋₇₅, %PEF değerleri benzerdi ($p>0.05$). Altı (%31.6) hastada MİP ($p=0.02$), 16 (%84.2) hastada ve 6 (%37.5) sağlıklı kontrolde MEP beklenenin %80'inin altındaydı ($p=0.004$).

Sonuç: Yeni tanı konulan hematolojik maligniteli hastalarda ekspiratuvar kas kuvveti inspiratuar kas kuvvetine göre daha fazla etkilendirilmiştir. Erken dönemde solunum kas enduransı ve solunum fonksiyonları korunmuştur. Bu parametrelerin hastaların sağ kalımına etkisi olup olmadığı araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Azoulay, É., Pulmonary involvement in patients with hematological malignancies, in Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies. 2011, Springer. p. 5-7.
2. Hill, K., et al., Comparison of incremental and constant load tests of inspiratory muscle endurance in COPD. European Respiratory Journal, 2007. 30(3): p. 479-486.
3. Gökçen, S., Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Kas Enduransının Değerlendirilmesi. 2014.

Anahtar kelimeler: yeni tanılanan hematolojik maligniteler, solunum fonksiyonu, solunum kas kuvveti, solunum kas enduransı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-20

Referans Numarası: 29

ANTİK ANADOLU'DA KAN ALMA UYGULAMALARI: FLEBOTOMİ VE HACAMAT

Şebnem İzmir Güner¹, Ekrem Güner², Osman Özdemir²

¹İstanbul Esenyurt Üniversitesi Şişli Kolan Hastanesi Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

²T.c. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Giriş - amaç: Antikçağda, başlarda dinsel ve mistik endikasyonlarla uygulanan kan alma yöntemleri Hipokratik tıbbın yükseldiği ileriye yüz yıllarda tıbbi kanıta dayalı olarak yapılmıştır. Tüm bu süreçler Antik Yunan ve Roma uygarlıklarını eş zamanlı olarak yaşamış olan Anadolu'da da gerçekleşmiştir.

Bu yazımızda Anadolu'da kan alma uygulamalarını ve endikasyonlarını Anadolu'nun yerli antikçağ yazar ve doktorlarının ifadeleri ve arkeolojik bulguları eşliğinde ortaya koyacağız.

Materyal - metod: Konu ile ilgili literatürler ve kitaplar incelenmiş, web tabanlı ve ziyarete dayalı Türkiye'deki arkeoloji müzelerinin tıbbi uygulamalar içeren yazıtlı eserleri araştırılmıştır.

Bulgular ve tartışma: Antikçağda iki farklı kan alma yöntemi kullanılmıştır. Bunlar, deriyi çizme (scarification) sonrası bir kap kullanılarak yapılan hacamat (wet cupping) ve flebotom aletinin kullanıldığı flebotomi (venesection) yöntemleridir. Yapılan kan alma işlemlerinde ise flebotom ve kan alma kapları kullanılmıştır.

Kan almayı, deriyi çizme yöntemi ile tarihte ilk defa Mısırlıların gerçekleştirdikleri bildirilmiştir. Tarihte bilinen en eski tıbbi belge olan Ebers Papyrus'unda, deriyi çizme ve hacamat yöntemi ile kan almanın etkili bir yöntem olduğu ifade edilmiştir.

Vakumlama esasına dayanan hacamatta deriyi çizmek için kesici bir alet ve kanı emmesi için de özel kan alma kapları kullanılmıştır. Halikarnaslı tarihçi Herodot (M.Ö. 484-425) hacamatın baş ağrısını azaltmak, iştahı ve sindirimi iyileştirmek, salgıları ve adet akışını teşvik etmek, baygınlık ve uyku eğilimini gidermek için yapıldığını ifade etmiştir. (Resim 1a).

Kapadokyalı Aretaeus (M.S. 80-138) kapların nasıl olması ve işlem sırasında nasıl uygulanması gerektiğini eserinde anlatmıştır (Resim 1b). Bergamalı Galen (M.S. 129-216) de hacamatı kendi tıbbi uygulamalarında kullanmıştır (Resim 2a).

Yunanca damar anlamına gelen phleps ve kesme anlamına gelen tomos kelimelerinin birleşmesinden oluşan flebotominin beş bin yılı aşkın bir süredir gerçekleştirildiği tahmin edilmektedir. Antikçağda vücutta kan fazlalığı veya kan toplanması dışında yüksek ateş, felç dahil bir çok durumun tedavisinde flebotomi uygulanmıştır.

Batı Anadolu'nun karasal devamı olan İstanköy (Kos) adasında Anadolu'daki tıbbi gelişmeleri de alarak kendine ait tıp okulunda bilimsel tıbbın temellerini atan Hipokrat (M.Ö. 460-370) ve sonrasında flebotomi sık kullanılan bir yöntem olmuştur (Resim 2b). Burada flebotomi Hipokratik teoriye uygun olarak bozulmuş olan vücut humor- sıvı dengesini sağlamak için

uygulanmıştır. Flebotom kullanarak pis kanın ve sıvıların akıtılması aynı zamanda hastalığın da dışarı atılmasını sağlamıştır.

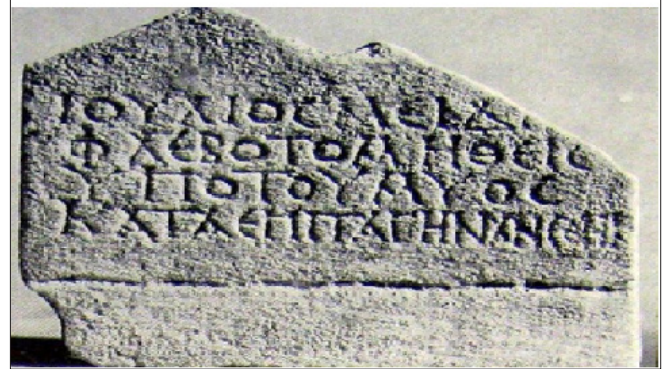
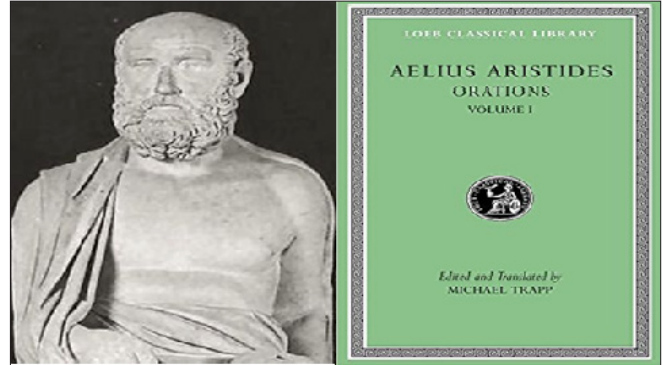
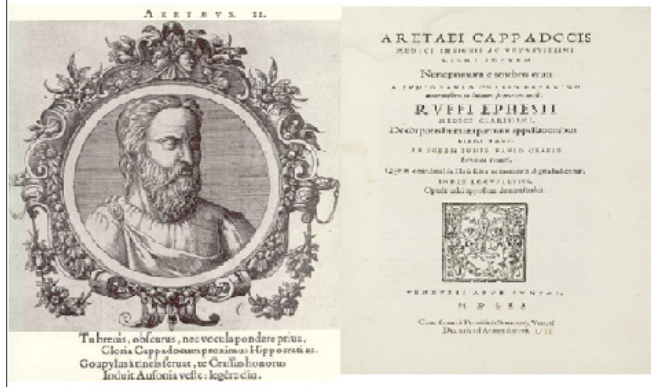
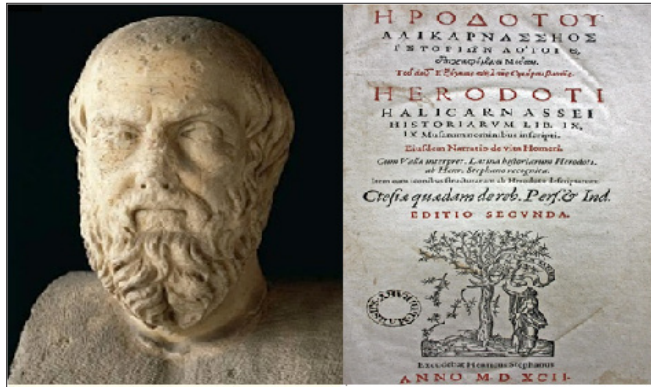
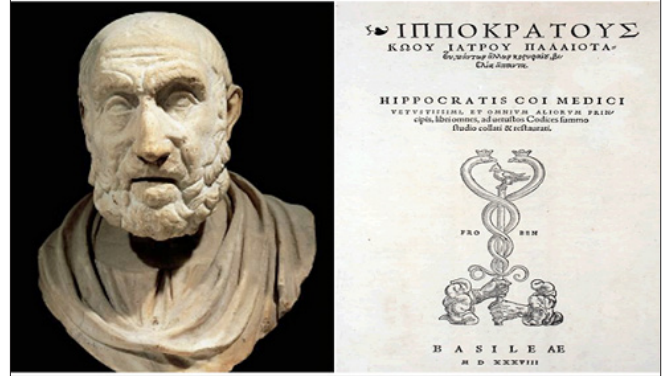
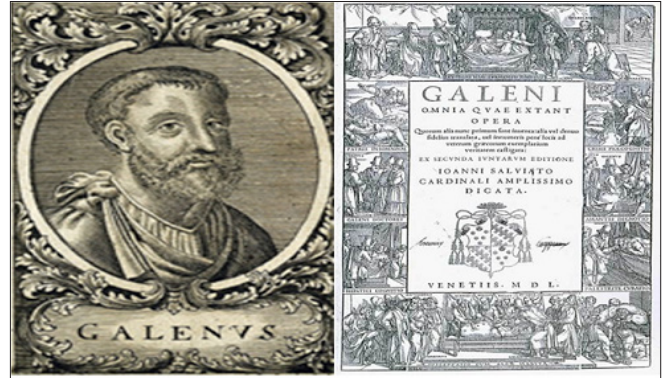
Galen, flebotomiye savunmuş, tedavilerin bir parçası olarak görmüş ve bu konu ile ilgili eser de yazmıştır. Balıkesirli yazar Aelius Aristides (M.S. 117-181), bir antikçağ hastanesi olan Bergama Asklepionu'nda birçok defa kan aldığını Hieroi Logoi adlı eserinde yazmıştır (Resim 3a).

Bunların dışında, Bergama Asklepionunda keşfedilen mermer bir yazıtta flebotomiden bahsedilmiştir (Resim 3b). Yazıtın çevirisinde, "Kas altından flebotomi tedavisi gören Iulius Meidias (bu adağı) tanrı buyruğunca yaptırdı" ifadesi yer almıştır. Bunun dışında Anadolu'daki yapılan arkeolojik kazılarda kan alma işlemi için gerekli olan kan alma kapları, flebotom ve neşterler de keşfedilmiştir.

Sonuç: Arkeolojik kazılarda ele geçirilmiş kan alma aletleri ile flebotomi tedavisi gören bir hastanın adadığı yazıt Anadolu'da kan alma uygulamalarının arkeolojik görsel kanıtlarını ortaya koymuştur. Anadolu'nun antikçağ yazar ve doktorları Herodot, Aristides, Hipokrat, Aretaeus ve Galen'in hacamat ve flebotomi işlemlerinde kendi gözlem ve uygulamalarını anlattıkları günümüze ulaşmış eserleri de bu yöntemlerin ve uygulanma nedenlerinin yazılı kanıtlarını oluşturmuştur.

Kan alma uygulamalarındaki tüm bu süreçler Antik Yunan ve Roma'da olduğu gibi yerli doktorları eşliğinde, bilimsel temelde Antik Anadolu'da da eş zamanlı ve yaygın olarak gerçekleşmiştir.

Anahtar kelimeler: Flebotomi, Hacamat, Kan alma, Antikçağ tıbbi, Anadolu Tıbbi



OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE KÖK HÜCRE SAKLANMA SÜRESİ ENGRAFMAN SÜRESİNİ ETKİLER Mİ?

Mustafa Merter¹, Buğçe Güleç², Gökçe Özcan³, Uğur Şahin¹, Zehra Narlı Özdemir¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Taner Demirel¹, Muhit Özcan¹, Hamdi Akan¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Günhan Gürman¹, Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Yüksek doz kemoterapi sonrası olog periferik kök hücre nakli(OPKHN) multiple myelom ve nöks lenfoma hastalarında standart tedavidir. Bu tedavi için G-CSF +/- kemoterapi sonrası aferez ile periferik CD34+ kök hücreler toplanmakta ve nitrojen tanklarında dondurularak saklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda kök hücre saklanma süresinin engraftman üzerine etkisi olmadığı belirtilmektedir¹. Biz de bu retrospektif çalışmada kök hücre saklanma süresinin engraftman süresi üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya kliniğimizde Ocak 2010 ile Ağustos 2017 tarihleri arasında OPKHN yapılan erişkin multiple myeloma, Non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoma hastaları dahil edilmiştir. Engraftman yetmezliği gelişen ve aplazide kaybedilen hastalar dışlanmıştır. Kök hücre aferezinden nakil gününe kadar olan süre gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların nötrofil 500, nötrofil 1000 ve trombosit 20000 engraftman günleri kaydedilmiştir. Korelasyon analizi için Spearman testi uygulanmıştır.

Bulgular: Hasta karakteristikleri tablo-1'de gösterilmiştir. Hastalar gruplandırılmadan tüm hastalar analiz edildiğinde kök hücre saklanma süresi ile nötrofil 500 ve nötrofil 1000 engraftman süreleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttur(p<0.001) trombosit 20000 engraftman süreleri arasında anlamlı korelasyon yoktur. Verilen kök hücre miktarına göre analiz yapıldığında 8x10⁶/kg ve altı CD34+ kök hücre verilenlerde bu negatif korelasyon izlenirken(p<0.001) bu miktarın üzerinde CD34+ verilenlerde bu korelasyon izlenmemiştir. Yine hastalar tanılarına göre gruplandıklarında multiple myeloma hastalarında kök hücre saklanma süresi ile nötrofil 500 ve 1000 engraftman süreleri arasında negatif korelasyon izlenmiştir(p<0.001) fakat bu korelasyon lenfoma hastalarında gösterilememiştir.

Sonuç: Literatür incelendiğinde kök hücre saklanma süresinin engraftman süresi üzerine olan etkisini inceleyen invivo birkaç çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda saklanma süresinin negatif bir etkisi gösterilememiştir. Bu çalışmalardan en güncel olanı Lisenko ve ark.1 tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada multiple myeloma tanılı 105 hasta incelenmiştir. Hastalar saklanma sürelerine göre kısa(<12 ay),orta(12-60 ay) ve uzun(>60 ay) olmak üzere gruplara ayrılmış ve kök hücre saklanma süresinin engraftman süresi üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Aynı çalışmada verilen CD34+ kök hücre miktarı ile engraftman süresi arasında da ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda 468 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 370'i multiple myeloma hastasıdır. Bizim çalışmamızda kök hücre saklanma süreleri gruplanmıştır. Kök hücre saklanma süreleri uzadıkça nötrofil engraftman süreleri de artmaktadır. Fakat trombosit engraftman süreleri değişmemektedir. Bu etki sadece multiple myeloma hastalarında gözlenirken lenfoma hastalarında bu etki gösterilememiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda Lisenko ve ark.1 çalışmasının aksine verilen kök hücre miktarının engraftman sürelerini kısalttığı da gözlenmiştir(p<0.001). Bu çalışmada anlamlı bulguların elde edilmesi örneklemimizin daha büyük olmasına bağlı olabilir. Multiple myeloma hastalarında kök hücre saklanma süresinin nötrofil engraftman süresi üzerine olan negatif etkisi bu hastalarda araya giren tedavilerin kemik iliği mikroçevresi üzerine olan olumsuz etkisiyle açıklanabilir.

Kaynaklar

1. Lisenko K, Pavel P, Kriegsmann M, et al. Storage Duration of Autologous Stem Cell Preparations Has No Impact on Hematopoietic Recovery after Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23:684-90.

Anahtar kelimeler: Kök hücre saklanma süresi,engraftman

Tablo 1. Hasta karakteristikleri

Yaş(medyan)	56(19-77)
Cinsiyet(E/K)n	282/186
Tanı(multiple myeloma/Non-Hodgkin Lenfoma/Hodgkin Lenfoma)n	370/58/40
Hazırlık rejimi(Mel200/Mel140/BEAM/TEAM/Cy-TBI/Bu-Gem-Mel/ICE)n	314/56/72/4/5/4/13
Kök hücre saklanma süresi(medyan)	51(10-2614) gün
Nötrofil 500 engraftman süresi(medyan)	11(6-25) gün
Nötrofil 1000 engraftman süresi(medyan)	12(7-26) gün
Trombosit 20000 engraftman süresi(medyan)	12(7-95) gün

■ Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TÜRKİYE'DE PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDEN ŞÜPHELENİLEN HASTALARIN SIKLIĞININ SAPTANMASINA YÖNELİK ÇALIŞMA

Osman İlhan¹, Gülsüm Özet², Mesude Falay², Mustafa Yenerel³, Tülin Tuğlular⁴, Mehmet Turgut⁵, Ali Ünal⁶, Orhan Ayyıldız⁷, Neslihan Andıç⁸, Abdullah Hachanefioğlu⁹, Güray Saydam¹⁰, Mehmet Şencan¹¹, Rıdvan Ali¹², Hayri Özsan¹³, Rahşan Yıldırım¹⁴, Eyüp Naci Tiftik¹⁵, Ozan Salim¹⁶, Emin Kaya¹⁷, Olga Meltem Akay¹⁸, Vahap Okan¹⁹, Mustafa Pehlivan¹⁹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁵Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁶Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁷Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁸Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁰Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁴Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁵Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁷İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁸Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

¹⁹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), X-ilişkili fosfatidylinositol glycan class A (PIGA) geninin somatik mutasyonu sonucu ortaya çıkan ve etkin bir hasta yönetimi gerektiren bir hematopoietik kök hücre hastalığıdır. Bu hastalıkta teşhis, tedavi için temel adımdır. Teşhis için Uluslararası Klinik Sitometri Birliği (ICCS) tarafından akım sitometre ile floresan aerolisin (FLAER) testi önerilmektedir.¹ Günümüzde dek Türkiye'de bu yöntemle PNH sıklığına dair herhangi bir araştırma veya yayın yapılmamıştır. Hastalarda hemolitik anemi olmasına rağmen hastalığın malign bir seyri vardır. İspanya'da yapılan PNH sıklığının araştırıldığı çalışmada risk grubundaki hastaların %14.3'ünde PNH klonu tespit edilmiştir². Bu çalışmanın birincil amacı Türkiye'de PNH sıklığını, ICCS kılavuzları doğrultusunda pozitif PNH klonu varlığını tek bir kan örneği analizi ile saptamak ve PNH hastalarının klasik bilgilerle farklılıklarını tespit etmektir.

Gereç ve yöntem: Bu hastane-tabanlı, girişimsel olmayan çalışmaya, 12 ay boyunca 21 merkeze başvuran ve PNH kuşkusu nedeniyle ayırıcı tanı yapılmasına karar verilen hastaların alınması planlanmıştır. Hastaların demografik bilgileri, tıbbi öyküleri, ECOG performans durumları, mevcut en son laboratuvar bulguları kaydedilmiş; alınan kan örneğinde en az 4 renkli akım sitometride FLAER kullanılarak PNH klonu varlığı (eşik değer %0.01) araştırılmıştır. Bu ara analizde toplam 18 yaş ve üzeri 1435 hasta verisi sunulmaktadır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 1435 hastanın, %56'sı kadın (n=803) ve %44'ü erkek (n=632) olup yaş ortalaması 47.8 (18-91) yıl idi. Hastaların %27.3'ünde aplastik anemi, %12.3'ünde Coombs (-) hemolitik anemi, %11.6'sında açıklanamayan tromboz, %9.8'inde açıklanamayan sitopeni,

%7.8'inde refrakter anemili myelodisplastik sendrom, %1'inde hemoglobüni, %30.5'inde diğer nedenler (LDH yüksekliği, splenomegali vb.) ön tanısı vardı. Hastaların ECOG performans puanı düşük olup, puanı 3 ve 4 olan hastaların oranı %2.1 idi. Hastaların %3.7'sinde FLAER testi pozitif olarak değerlendirdi. Bu 53 hastanın [ortalama yaş 47.3 (19-78) yıl; kadın/erkek oranı (%60.4 / %39.6)] %70.9'unda aplastik anemi, %9.1'inde Coombs (-) hemolitik anemi, %5.5'inde açıklanamayan sitopeni, %5.5'inde refrakter anemili miyelodisplastik sendrom, %1.8'inde hemoglobüni ve %7.3'ünde diğer nedenler (LDH yüksekliği, splenomegali vb.) vardı. Bu hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 9.7 (5.61-19.3*) g/dl; trombosit düzeyi ise 88.0(40-843) x10³/mm³ idi.

Sonuç: PNH şüphesi olan hastalarda ayırıcı tanı için FLAER testi yapılması, bu hastaların doğru PNH tanısı alması ve uygun yönetimi sağlaması açısından önemlidir. İspanya'da yapılan PNH sıklığının araştırıldığı çalışmada risk grubundaki hastaların %14.3'ünde PNH klonu tespit edilmesine karşın, çalışmamızın ön sonuçlarına göre hastaların %3.7'sinde PNH klonu tespit edilmiştir. Özellikle hemoglobüni ve apastik anemi olgularında mutlaka PNH varlığı araştırılmalıdır. Yine İspanya çalışmasında FLAER (+) hastalarda hemoglobüni oranı %6.2 olarak tespit edilmesine karşın, çalışmamızda bu oran %1.8 olarak bulunmuştur. Çalışma öncesinde çalışma merkezlerinde test cihazlarının kalibrasyonu yapılarak standardizasyon çalışması yapılmıştır (çalışma sonucu hazırlanmaktadır). Açıklanamayan sitopeni, aplastik anemi, refrakter anemili myelodisplastik sendrom şüphesi olan hasta gruplarında öncelikle kemik iliği biyopsisi yapıp, hastalık doğrulandıktan sonra PNH tanısı için test yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA ve diğ. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Clinical Cytometry Society. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-230.
2. Morado M, Freire Sandes A, Colado E ve diğ. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016 Sep 6:1-10

Anahtar kelimeler: PNH, Akım Sitometri, FLAER

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

TP-23

Referans Numarası: 469

ASTIMLI ÇOCUKLARDA HASTALIK DERECESİ İLE PLAZMA TROMBİN FORMASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Burcu Tahire Köksal¹, İbrahim Eker², İsmet Doğan³, Namık Özbek⁴, Özlem Yılmaz Özbek¹

¹Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Allerji Bölümü

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bd

³Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ve Tıbbi Bilişim Ad

⁴Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş-Amaç: Astım havayollarının kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. İnflamasyon artışı koagülasyona yatkınlığı arttırmaktadır. Trombin, koagülasyon sisteminde çok önemli bir role sahiptir ve alerjik inflamasyonun artışına neden olmaktadır. Bu çalışmada, astımı olan çocuklarda astım kontrol derecesi ve solunum fonksiyonları ile plazma trombin formasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Astım tanısı ile takipli 5-16 yaş arasındaki çocuklar ile kronik hastalığı olmayan, ailesinde hemostaz bozukluğu düşündürür öykü olmayan ve son bir ayda hemostazietikleyen ilaç almamış sağlıklı çocuklar çalışmaya alındı. Astım kontrol derecesi astım kontrol testine göre değerlendirildi. Tıbbi kayıtlardaki deri prik testi sonuçları kaydedildi. Astımlı çocuklara solunum fonksiyon testi yapıldı. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC ve zorlu ekspirasyon ortası akım (FEF25-75) değerleri kaydedildi. Çalışmaya katılan çocukların kanları sitratlı tüpe alınarak sentrifüj edildi ve trombositten fakir plazma elde edildi. Trombin jenerasyon testi parametreleri florijenik yöntem ile çalışılarak. Endojentrombin potansiyeli (ETP), trombin pik düzeyi, trombin pik zamanı, duraklama zamanı ve kuyruk zamanı ölçüldü.

Bulgular: Hafif intermitan ve persistan astımlı 42 (24 erkek, 18 kız) çocuk ile 49 sağlıklı çocuk (31 erkek, 18 kız) çalışmaya alındı. ETP, trombin pik düzeyi ve trombin pik zamanı her iki grup arasında benzerdi. Trombin duraklama zamanı astımlı çocuklarda (3.98±1.2) kontrol gruba (3.29±0.6) göre daha uzundu (p<0.01). Astımlı çocuklarda (19.5±8.9) trombin kuyruk

zamanında kontrol gruba (16.7±2.9) göre daha uzun bulundu (p=0.02). Atopik olan, atopik olmayan astımlı çocuklar ile kontrol grubunun trombin jenerasyon test parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında fark olmadığı saptandı. Trombin pik düzeyi ile MEF 25-75 (r:-0.41, p<0.01) ve trombin duraklama zamanı ile MEF 25-75 arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi (r:-0.39, p<0.01).

Sonuç: Hafif intermitan ve persistan astımdaki inflamasyon her ne kadar trombin seviyelerini etkilememiş olsa da, trombin oluşma ve yıkım sürecinde uzamaya neden olmuştur. Hafif intermitan ve persistan astımdaki inflamasyonun koagülasyonu etkileyebileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Astım, Çocuk, Trombin

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-24

Referans Numarası: 311

ŞANLIURFA İLİNDE TAKİP ETTİĞİMİZ PEDIYATRİK BETA- TALASEMİ MAJOR HASTALARINDAKİ ENDOKRİN KOMPLİKASYONLAR

Fatma Demir Yenigürbüz¹, Ayşe Burcu Akıncı¹, Ala Üstülp², Deniz Ökdemir², Ahmet Sezer³

¹Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bölümü, Şanlıurfa

²Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Şanlıurfa

³Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa

Giriş-Amaç: Beta Talasemi Major (BTM) tanılı hastalarda, endokrin sistem bozuklukları; sık görülmeleri, çok sayıda endokrin bezi etkilemeleri ve erken yaşlarda ortaya çıkmaları gibi özellikleri nedeniyle oldukça önemlidir. Tüm komplikasyonlarda etyoloji multifaktöryel olup temel patoloji; yoğun demir birikimi, kronik hipoksi, demirin toksik etkisi, şelasyonun başlama zamanına ve uygun şekilde kullanılmamasına bağlanmaktadır. Bu nedenle hastaların endokrin fonksiyonlarının yakın izlemi gerekmektedir. Bu çalışmada çocuk hematoloji bölümünde izlediğimiz 247 BTM tanılı hastada endokrinolojik komplikasyonları değerlendirmeyi amaçladık.

Bulgular: Şanlıurfa Eğitim Ve Araştırma Hastanesi çocuk hematoloji bölümünde takipli BTM tanılı 247 hastanın endokrinolojik taramaları yapıldı. Hastaların 140'ı erkek (%57), 107'si (%43) kız olup, ortalama yaş 7,5 yaş (2-17,8) olarak bulundu. Etnik kökene göre; 171 hasta (%69) Türkiye, 76 hasta (%31) Suriye uyrukluydu. Ortanca ferritin düzeyi; Türkiye uyruklularında 1633 ng/ml (667-8276), Suriyelilerde ise 2795 ng/ml (491-12468) olarak saptandı, Suriye kökenlilerde ferritin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Endokrin patolojiler açısından değerlendirildiğinde hastaların %68'inin en az bir endokrin sorunu vardı. Türkiye uyruklularının %64'ünde, Suriye uyruklularının ise %78'inde en az bir endokrin sorun vardı, endokrin sorunlar Suriyeli hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,023). Endokrin sorunlar değerlendirildiğinde, sıkılık sırasına göre; 63(%25) hastada boy kısalığı, 55(%22) hastada D vitamini yetersizliği, 48(%19) hastada D vitamini eksikliği, 43(%17) hastada sekonder hipoparatiroidi, 38(%15) hastada subklinik hipotiroidi, 18(%7) hastada gecikmiş puberte, 4(%1,6) hastada primer hipoparatiroidi, 3(%1,2) hastada primer hipotiroidi saptandı, diyabeti olan hasta yoktu. Serum ferritin düzeyi ile endokrin patolojiler arasındaki ilişkiye bakıldığında; en az bir endokrin sorunu olan hastaların ferritin düzeyleri, olmayanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,011).

Sonuçlar- Tartışma: Endokrin sistem başta olmak üzere pek çok komplikasyona yol açma potansiyeline sahip BTM multidisipliner bir yaklaşımla tedavi ve takip edilmesi gereken kronik bir hastalıktır. Bu hastalarda tedavi olanaklarının gelişmesi yaşam sürelerini uzatırken, daha yüksek yaşam kalitesine sahip olabilmeleri için endokrin komplikasyonların tanı ve tedavisinin önemi gittikçe artmaktadır. Sık karşılaşılan endokrinolojik komplikasyonlar nedeniyle BTM tanılı hastalar hematoloji ve endokrinoloji bölümleri tarafından koordineli ve düzenli olarak takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Beta Talasemi Major, endokrin komplikasyonlar

İKİNCİ KUŞAK TKİ ALAN KML HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE TEDAVİYE YANIT ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Narimana İmanova¹, Nur Akad Soyer², Mahmut Töbü², Filiz Vural², Fahri Şahin²,
Cumhur Gündüz², Güray Saydam²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

KML klonal kök hücre hastalığı olup, miyeloid elemanların aşırı çoğalması ile karakterizedir. Hastalığın patogeneğinde 22.kromozomun Bcr geni ile 9.kromozomun Abl geni arasında resiprokal translokasyon sonucu oluşan Bcr-Abl füzyon geni rol oynamaktadır. Ph kromozomunda yerleşen bu gen, tirozin kinaz aktivitesi sayesinde lökositöze neden olur. 2001 yılında KML tedavisinde 1.kuşak TKİ: imatinib'in kullanıma girmesi ile sağkalım oranları arttı. Buna rağmen hastaların bir kısmı imatinibe yanıtızsız veya intolerandır. Bu hastalarda tercih 2.kuşak TKİ olan dasatinib ve nilotinibdir. Biz bu çalışmada 2.kuşak TKİ alan KML hastalarının demografik, klinik ve tedaviye yanıt özelliklerini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde imatinib yanıtızsız veya intoleran olan ve 2.kuşak TKİ: dasatinib veya nilotinibden herhangi birini alan 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve demografik verileri, 2.kuşak TKİ başladıktan sonra 3. 6. ve 12.ayda MMY elde etme, 12-24 ay arası ve 24 aydan sonra MMY kaybetme sıklığı, TSY ve THY elde etme oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 34'ü erkek, 35'i kadındı, ortalama yaş 53,7 idi. Sokal risk skoruna göre hastaların %36,2'si (17 hasta) düşük riskli, % 40,4'ü (19 hasta) orta riskli, %23,4'ü (11 hasta) yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Hasford risk skoruna göre hastaların %53,2'si düşük (25 hasta), %31,9'u orta (15 hasta), %14,9'u (7 hasta) yüksek riskli gruplardaydı. Hastaların tümü kronik fazdaydı. Altmış dokuz hastanın 37'si (%53,6) nilotinib, 59'u (%85,5) dasatinib kullanmıştır. Her iki 2.kuşak TKİ alan 27 hasta mevcuttu.

Nilotinib alan hastaların 3. 6. ve 12.ay MMY elde etme oranları sırasıyla %76, %73,7 ve %85,7 iken 12-24 ay arası ve 24. aydan sonra MMY devam etme oranı sırasıyla, %70,6 ve %71,4'dü. THY ve TSY elde etme oranı %91,9'du. Dasatinib alan hastalarda 3. 6. ve 12.ay MMY elde etme oranları sırasıyla %62,2, %71,4 ve %71,4 iken 12-24 ay arası ve 24.aydan sonra MMY devam etme oranı sırasıyla, %66 ve %62,3'dü. TSY ve THY elde etme oranı %93,1'di.

Nilotinib alanların %29,7'de, dasatinib alanların %30,5'de yan etki gelişti. Bu oranların tümünü kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Toplam ortalama sağkalım süresi 2.kuşak TKİ ortak değerlendirmesinde 93 ay, dasatinibde 66 ay, nilotinibde 72 ay bulundu. Ortanca olaysız sağkalım 2.kuşak TKİ ortak 73 ay, dasatinib 55 ay, nilotinib 32 ay bulundu. Toplam sağkalım ve olaysız sağkalım kıyaslamasında anlamlı fark yoktu.

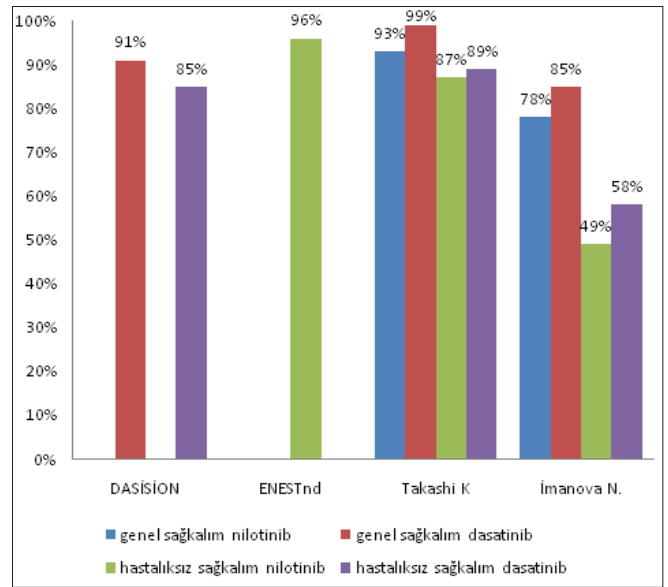
Toplam 3 hastada akselere faza geçiş izlendi. Bu hastalarda her iki 2.kuşak TKİ ile yanıt elde edilememiştir. On ex olan hastanın yarısının ölüm nedeni KML ile ilişkilidir.

Tartışma: TKİ'lar KML tedavisinde dramatik gelişme sağladılar. Yaygın kullanılan TKİ'lar imatinib, nilotinib ve dasatinibdir. İmatinib dirençli veya intoleran hastalarda 2.kuşak TKİ etkinliklerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızdaki hastaların hepsi kronik fazda iken 2.basamak tedavisi olarak nilotinib ve dasatinibe geçişlerdir. Sokal ve Hasford risk oranları, cinsiyet dışındaki demografik veriler ve laboratuvar değerleri literatürle benzer idi. Yakın dönem MMY oranlarımız daha düşük olsa da uzun dönem sonuçlar yine literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. Toplam sağkalım ve olaysız sağkalım oranımız daha düşüktü. Bu çalışmamızda 2.kuşak TKİ'ların 2.basamak tedavide, mevcut çalışmalarda 1.basamak tedavide verilmesine bağlı olabilir.

İmatinib halen KML tedavisinde güncelliğini korusa da hastalarda direnç ve intolerans durumunda gecikmeden 2.kuşak TKİ'lara geçilmelidir. Farklı yan etki profili fakat benzer yanıt gösteren bu ilaçların seçiminde hastaya özgü davranılmalıdır. KML hastalarının tedavi ve izlemi kılavuzlara uygun şekilde yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, Nilotinib, Dasatinib,



Tablo 1. Nilotinib ve Dasatinib kıyaslaması

Değerlendirmeye alınan hasta sayısı	Nilotinib % n=37	Dasatinib % n=59	P†
3. ay MMY	% 76(19/25)	% 62,2 (23/37)	0,253
6. ay MMY	% 73,7(14/19)	% 71,4 (30/42)	0,856
12.ay MMY	% 85,7(18/21)	% 71,4 (30/42)	0,209
12-24 ay MMY devam eden	% 70,6(24/34)	% 66 (35/53)	0,658
24 aydan sonra MMY devam eden	% 71,4(25/35)	% 62,3 (33/53)	0,375
THY	% 91,9 (34/37)	% 93,1 (53/58)	0,826
TSY	% 91,9 (34/37)	% 93,1 (53/58)	0,826
Yan etki (gelişen hasta yüzdesi)	% 29,7 (11/37)	%30,5 (18/59)	0,936
Yan etki nedeniyle ilaç değişimi	% 24,3 (9/37)	% 27,1 (16/59)	
Yan etki nedeniyle hastaneye yatış	%0 (0/11)	% 16,7 (3/18)	0,153
Exitus	% 21,62 (8/37)	%15,25 (9/59)	
Transformasyon (hasta sayısı)	1	1	

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

YENİ TANI ALMIŞ MULTİPLE MYELOMA'LI HASTALARDA F-18 FDG PET/BT PARAMETRELERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

İlknur Ak Sivriköz¹, Havva Üsküdar Teke², Hasan Öner¹, Eren Gündüz²

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

F-18 FDG PET/BT görüntüleme, birçok kanserin prognoz belirlenmesinde kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmada, yeni tanı almış MM'lı hastalarda F-18 FDG PET/BT ile elde edilen parametrelerin, hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisini ve bu parametrelerin ortalama yaşam süresine etkisi ve prognostik değerini araştırdık.

Materyal ve Metod: ESOĞÜ Tıp Fakültesi Hematoloji ve Nükleer tıp departmanlarında 2010-2017 yılları arasında tetkik ve tedavileri yapılan 25'i erkek, 31'i kadın, toplam 56 histolojik olarak konfirme edilmiş MM hastası (ortalama yaş:62.07, range 35-87 yaş) geriye dönük olarak incelendi. DS evrelemeye göre ise 2 hasta (%3,6) Evre I, 18 (%32,1) Evre II ve 36 (%64,3) Evre III olarak değerlendirildi. ISS'ye göre ise 13 hasta (%13,3) Evre I, 23 (%41,1) evre II ve 20 (%35,7) da Evre III olarak belirlendi. PET parametreleri olarak diffüz kemik iliği tutulumu (DKİT), apendiküler iskelet tutulumu (AİT), ekstremitaller hastalığı (EMH) varlığı, fokal lezyon sayısı

(FLS) ve SUVmax değerleri belirlendi. Bu parametreler ile klinik ve lab bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: PET/BT görüntülerinde AİT olan hastalar daha yüksek DS evre-
deydi (p: 0,005); ECOG performans skorları ve tedaviye yanıtları daha
kötüydü (p:0,024 ve p:0,003). EMH'ı olanların tedaviye yanıtları kötüydü ve
hastalığın da daha agresif seyrettiği görüldü (p:0,003). Mortalite, hem EMH
olanlar, hem de AİT olanlarda daha yüksekti (p: 0,002 ve p: 0,003). PET'de
DKİT olan hastalarda serum LDH ve lambda seviyeleri daha yüksekti
(p:0,047 ve p:0,044). AİT olanlarda ise serum β 2M, serum IgM ve HTC sevi-
yeleri daha yüksekti (p:0,033, p:0,011 ve p:0,011). PET/BT'de saptanan FLS
ve lezyonların SUVmax değeri arttıkça hastanın DS evresi artmaktaydı (p:
0,002, r: 0,399 ve p: 0,004, r: 0,275). FLS arttıkça hastanın ECOG skoru art-
maktaydı (p: 0,025, r: 0,300); ISS evresi ise istatistiksel olarak anlamlı olma-
makla birlikte artmaktaydı (p: 0,07, r: 0,244). Lezyonların SUVmax değeri
arttıkça hastanın ISS evresi artmaktaydı (p: 0,05, r: 0,254). FLS ile β 2M (r:
0,383, p: 0,008), CRP (r: 0,400, p: 0,006) ve ürik asit arasında (r: 0,335, p:
0,014); SUVmax ile Ca (r: 0,286, p: 0,034) ve CRP arasında (r: 0,358, p: 0,016)
pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. FLS ile toplam yaşam süresi (r:
-0,371, p: 0,005) ve SUVmax ile ALP arasında (r: -0,275, p: 0,042) negatif
yönlü korelasyon saptandı. Ortalama yaşam süresi, ISS Evre için evre I için
61,09 ay (%95 CI 43,45-78,73), Evre II için 46,67 ay (%95 CI 33,31-60,02) ve
Evre III için 38,03 ay (%95 CI 24,56-51,50) olarak hesaplandı (p: 0,06). PET
pozitif hastalarda β 2M değeri 3,5 mg/dl üstündeki ve altındaki hastalar ile
FLS cut of değerini belirlemek için yapılan ROC analizinde FLS >2 olması,
% 75 sensitivite ve % 54,5 spesifite ile cut off değeri olarak bulundu (p:
0,09 ve AUC: 0,666). Bu hastalarda SUVmax cut of değerini belirlemek
için yapılan ROC analizinde ise SUVmax >5,92, % 60,7 sensitivite ve %
72,7 spesifite ile cut off değeri olarak hesaplandı (p:0,16 ve AUC: 0,646).
Buna göre, FLS 2'nin üzeri olan hastaların daha mortal (p: 0,003) ve agresif
(p:0,047) seyrettiği görüldü. PET pozitif hastalarda yapılan çok değişkenli
regresyon analizinde, FLS >2 ve SUVmax >5,92 olması ortalama yaşam
süresine etki eden bağımsız faktörler olarak belirlendi. PET/CT pozitif has-
talarda LDH değeri normal ve anormal olan hastalar ile FLS cut of değerini
belirlemek için yapılan ROC analizinde FLS >5 olması % 62,5 sensitivite ve
% 60,9 spesifite ile cut off değeri olarak bulundu (p: 0,21 ve AUC: 0,615).
FLS>5 olan hastalar daha mortal seyretti (p:0,031). Ancak ortalama yaşam
süresine etkisi gözlenmedi.

Sonuç olarak, FDG PET/BT'de tanımlanan AİT, FLS ve SUVmax gibi para-
metreler MM'li hastaların prognoz belirlemede bilinen laboratuvar
parametreler ile korelasyon göstermektedir. FLS >2 ve SUVmax >5,92
olması ortalama yaşam süresine etki eden bağımsız faktörler olarak
görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Multiple myeloma, F-18 FDG PET/BT, prognoz

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-27

Referans Numarası: 597

HEPATİT B KOR ANTİKORU POZİTİF OLAN MULTİPLE MYELOMA OLGULARINDA OTOLOG NAKİL SONRASİ HEPATOTOKSİSİTE VE NAKİL AKİBETİ

Zehra Karaman¹, Buse Güleç¹, Işın Yılmaz¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹,
Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirer¹, Günhan Gürman¹,
Hamdi Akan¹, Osman İlhan¹, Meral Beksac¹, Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Hematolojik malignitesi olan hastalarda immünoşüpresif tedavi
ve yüksek doz kemoterapi sonrası Hepatit B reaktivasyonu önemli bir
klinik sorundur. Güncel kılavuzlarda tedavi öncesi HBsAg, Anti-HBs, Anti-
HBc IgG taranması önerilse de profilaktik antiviral tedavi konusunda
kesin bir görüş birliği yoktur. Çoğu kaynak yüzey antijeni pozitif hepatit
taşıyıcılarında tedavi önermekte iken; kor antikor pozitif, yüzey antijeni
negatif geçirilmiş hepatit olgularında antiviral tedavi merkez seçimi doğ-
rultusunda verilmektedir. Bununla alakalı olarak; multiple myeloma (MM)
olgularında Hepatit B enfeksiyonu prevelansı çok iyi bilinmesine karşın;
yüzey antijeni negatif/kor antikor pozitif olguların otolog nakil sonrası
akıbeti aşıkardır. Dahası, günümüzde ilk sıra tedavide kullanılan
proteozom inhibitörleri ve immünomodulator gibi yeni sınıf ilaçların da
hepatit reaktivasyonuna etkisi olacağı beklenmektedir. Bu pilot çalışmada
kor antikor pozitif olup, otolog nakil olmuş MM hastalarının; nakil sonrası
izlemde hepatit B reaktivasyonunu, hepatotoksitesiteyi ve geçirilmiş hepatit
B enfeksiyonunun nakil başarısına etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç-yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak ocak 2016 – temmuz 2017
arasında otolog nakil yapılmış 146 MM hastası arasından Anti-HBc IgG
pozitif saptanan 23 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri;
nakil öncesi ve sonrası 1/3.ay karaciğer fonksiyon testleri (AST/ALT, GGT/
ALP, total/direkt bilirubin) ve viral serolojileri; nakil sonrası yanıtları kay-
dedildi. Hastalık yanıtları, Uluslararası Myeloma Çalışma Grubu (IMWG)
kriterlerine göre tam (CR), çok iyi kısmi (VGPR), kısmi yanıt (PR) ve ilerleyici
hastalık (PD) olarak değerlendirildi.

Bulgular: 23 hastanın 10'u kadın/13'ü erkek (%43,4 vs %56,6); ortalama
yaşı ise 60 (35-75)'di. MM alt tip dağılımı: IgA kappa n=2, IgA lambda
n=1, IgG kappa n=13, IgG lambda n=5, kappa monotipik n=1, lambda
monotipik n=1 idi. 21 hasta ilk sıra indüksiyon tedavisinde bortezomib
içeren tedavi kombinasyonları kullanırken, sadece 2 hasta konvansiyonel
ilk sıra tedavileri almıştı. 23 hastanın tamamına profilaktik antiviral tedavi
olarak 245 mg/gün tenofovir başlanılmıştı. Nakil öncesi sadece 4 hastada
HBsAg pozitif iken, antiviral tedavi ile nakil sonrası kontrollerde tamamı-
nın negatifleştiği, bu hastalardan sadece birisinde pozitif bulunan HBV
DNA'nın da nakil sonrası negatifleştiği saptanmıştı. Nakil öncesi ortalama
karaciğer fonksiyon testleri normal saptanmıştı. PostTx +1. ayda 2 hastada
ALT yüksek (< x1,5 ULN) iken, AST değerleri normal sınırlardaydı. PostTx
+3. ayda ise sadece 1 hastada ALT ve AST değerleri yüksek (< x1,5 ULN)
bulundu. PostTx +1. ayda 11 hastada GGT yüksek [ortalama 59 (7-257)]
iken, ALP değerleri normal sınırlardaydı. PostTx +3. ayda 4 hastada GGT
yüksek [ortalama 37 (18-132)] iken, sadece 1 hastada ALP değeri yüksek (<
x1,5 ULN) bulundu. PostTx +1/+3. aylarda bilirubin değerleri normal sınır-
lardaydı. +3. ayda sonuçlarına ulaşılan (n=10) hiçbir hastada yüzey antijeni
pozitifleşmemişti. PostTx +3. ayda sadece 2 hastada kor antikor pozitifliği
devam ettiği, diğer hastalarda ise negatifleştiği saptandı. Halihazırda has-
talık yanıtına bakıldığında n=4 CR, n=10 VGPR, n=9 PR olarak saptanırken,
nakil öncesi HBsAg pozitif olan 4 hastanın 3'de CR ve HBV DNA pozitif olan
1 hastada da VGPR elde edilmişti.

Sonuç: Merkezimizde Hepatit B yüzey antijeni negatif / antikor pozitif
/ kor antikor pozitif bireylere kesinlikle nakil öncesi antiviral profilaksi
başlanması klinik pratikte rutin haline getirilmiştir. Bunun neticesinde bu
pilot çalışmada görüldüğü üzere hiçbir hastada postTx hepatotoksitesite
/ hepatit aktivasyonu görülmemesi, dahası hastalık yanıtına olumsuz bir
etkisinin olmaması önemsenmelidir. Yakın zamanda yapılması plan-
lanan daha geniş hasta sayısı içeren, prospektif çalışma sonuçlarımız bu
konuda daha ayrıntılı bir öngörü yapabilmemizi sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B kor antikor, Hepatit B yüzey antijeni, Multiple mye-
loma, Otolog nakil

■ Deneyisel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücre Tedaviler

TP-28

Referans Numarası: 502

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİK TANILI HASTALARDA YENİ NESİL DİZİLEME SİSTEMİ İLE SAPTANAN VARYASYONLAR

Hülya Yılmaz¹, Sinem Fırtına³, Özden Hatırnaz Ng³, Dilek Keskin², Sevil Sadri²,
Nurgül Yurttaş², Ayşe Salıhoğlu², Ahmet Emre Eşkazan², Şeniz Öngören², Zafer Başlar²,
Teoman Soysal², Müge Sayitoğlu³, Muhlis Cem Ar²

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı

Giriş: Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY) tek bir hastalık olma-
yıp, birçok genetik kusurdan kaynaklanan hipogamaglobulinemi send-
romlarının oluşturduğu hastalıklar topluluğudur. Toplumdaki sıklığı 1/
2500'dir. Hastaların çoğunluğu 20-45 yaşları arasında tanı almaktadır.
Hastalığın geniş klinik çeşitliliği olması sebebi ile tanıda gecikme ortalama
4.1 yıl bulunmuştur. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği immün
yetersizlikleri fenotipik olarak sınıflamış ve hastalığa sebep olan sorumlu
varyantları belirlemiştir. YDİY tanılı hastaların %2-10 kadarı monogenik bir
kalıtım gösterse de bir grubun kompleks kalıtım paternine sahip olduğu
düşünülmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen 16 hastanın
örnekleri hedefe yönelik yeni nesil dizileme sistemi ile incelenmiş, tespit
edilen varyantların klinik ve prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır.

Amaç ve Yöntemler: Merkezimizde 1999-2017 yılları arasında YDİY tanısı
ile izlenen hastaların tanı yaşları, klinik, immünofenotip ve laboratuvar

bulguları ve takipte geliştirdiği komplikasyonlar hasta dosyaları ve medula sistemi kullanılarak incelenmiş ve çalışmaya 16 hasta dahil edilmiştir. Ayrıca YDİY hastalığına sebep olan 22 aday gen belirlenmiş ve Smartchip-TE teknolojisi kullanılarak bu genleri kapsayan bir yeni nesil dizileme (YND) paneli geliştirilmiş ve hastalar bu panel kullanılarak illumina Miseq sistemi ile dizilenmiştir. Olgularda tespit edilen hastalık patogenezinin sorumlu varyantların, klinik ve prognoz ile ilişkisi belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 16 YDİY tanılı hastada K:E oranı 7:9 idi. Ortanca tanı yaşı 30,5, ortalama takip süresi 62,5 aydı. Olguların 2'si pediatri kliniklerinden tarafımıza yönlendirilmişken, 14 tanesi 18 yaş üstünde tanı aldı. Hastaların %62,5'unda immunglobulin A, G ve M düşük bulunmuşken, kalanlarda Ig A ve G düşüklüğü saptandı. Şekil 1'de hastaların fenotipik özellikleri sınıflandırılmıştır. Olguların çoğunun (n=15) tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olsa da başvuru kliniği enfeksiyon dışı sebepler olabilmektedir. Hastaların % 93,7 'sinde tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu mevcut idi. Bir olgu kronik diyare sebebi ile tetkik edilirken, yapılan endoskopik biyopsilerinin YDİY ile uyumlu olması ile tanı aldı. Olguların %12,5'i otoimmün sitopeni sebebi ile tetkik edilirken tanı aldı. Bir hastamız tanı öncesinde mide kanseri tanısı almışken, takipte lenfoma tanısı almıştır. Hastaların %18'inde (3/16) tasarlanan hedefe yönelik YND paneli ile hastalığa sebep olan varyasyonlar saptanmıştır. Bulunan varyantlar NFKB2 (c.1187G>C) geninde bir yanlış anlamlı varyant, AICDA(c.278_288delATGTGGCCGAC) geninde 11 bazlık bir delesyon ve PIK3R1 geninin 3'UTR bölgesinde (c*4198A>G) bir değişim şeklindedir. Hastaların fenotipik ve immünojenik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

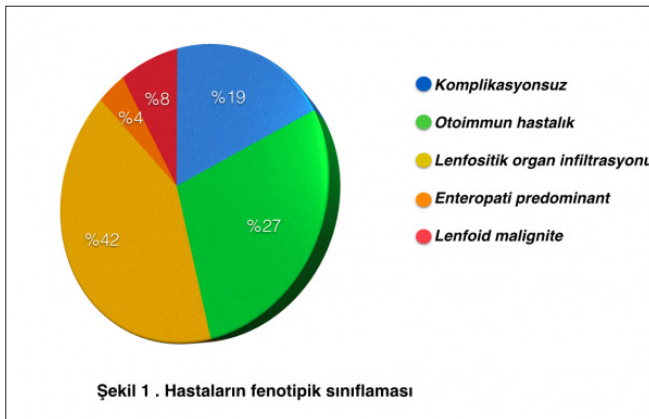
Sonuç: Yaygın değişken immün yetersizliklerin genetik temeli, monogenik olguların altında yatan mekanizmaların tanımlanmasıyla anlaşılır hale gelmektedir. Fakat monogenik olgular hastaların yaklaşık %2-10'undan sorumlu tutulurken, kalan kısmın kompleks kalıtım paterni sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda kullanılan YDİY paneli ile olguların % 18'inde (n=3) varyasyon tespit edilmiştir. Monogenik YDİY patogenezinin sıklıkla CD19, ICOS, PIK3CD ve LRBA katıldığı bilinmekle beraber bizim YDİY hasta grubunda NFKB2, AICDA PIK3R1 genlerinde varyantlar görülmüştür. Literatürde sık görülen genlerde varyasyon saptanmamış olması ülkemizdeki hasta profilinin daha özgün olduğunu düşündürmektedir. YDİY gibi kompleks altyapıya sahip hastalıklarda tanıyı; iyi bir fizik muayene, detaylı aile öyküsü ve geniş çerçeveli immünojenotipleme ek olarak yapılan genetik tanı tamamlamakta ve hastaya uygun genetik danışma, prenatal tanı ya da tedavi seçeneklerini belirlemektedir. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi BAP (Proje no:21237) tarafından desteklenmektedir.

Anahtar kelimeler: YDİY, Yeni Nesil Dizileme, Varyasyon

Tablo 1. Hastaların fenotipik ve immünojenik özellikleri özetlenmiştir.

	Akraba evliliği	Ig	B hücre	Bellek B hücre (CD19+CD27+IgD-)	Aday genler	Klinik
CV4 32 Y / E	Var	Ig A, G Ig M	%6,9 (138)	%38,27	AICDA (c.278_288delATGTGGCCGAC)	ASYE (Bronşektazi+)
CV10 44 Y / E	Yok	Ig A, G, M	%6,9 (104)	%2,2	PIK3R1 3'UTR bölgesinde (c*4198A>G)	ÜSYE, ASYE LAP, Oilyak Hastalığı, Atrofik Gastrit
CV16 36 Y / E	Yok	Ig A, B Ig M	%7,8 (283)	%0	NFKB2 (c.1187G>C)	OİHA, İTP, GİYE, ASYE HM, SM, LAP, EBV ilişkili LPH

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu. ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu. LAP: Lenfadenopati.
OİHA: Otoimmün hemolitik anemi. İTP: İmmün trombositopeni. HM: Hepatomegali. SM: Splenomegali. EBV: Epstein Barr virus
LPH: Lenfoproliferatif hastalık



FAKTÖR DÜZEYİ ≤%1 OLAN ÇOCUK VE GENÇ ERIŞKİN HEMOFİLİ HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİNİN BELİRLENMESİ

Nazan Sarper¹, Adnan Deniz¹, Emine Zengin¹, Sema Aylan Gelen¹, Meriban Karadoğan¹, Uğur Demirsoy¹

¹Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Hematoloji

Amaç: Hemofili hastalarının psikolojik ve sosyal durumlarını, hayat kalitelerini belirlemek; problemleri tanıyarak hayat kalitelerini iyileştirecek çözümler aramak.

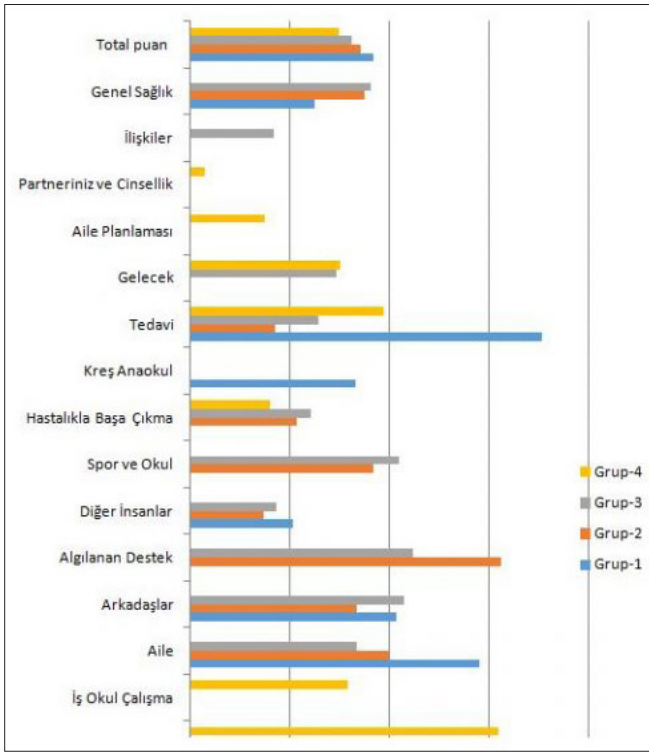
Gereç ve Yöntem: Faktör düzeyi ≤%1 olan hemofili A ve B tanısı almış, 4-25 yaş grubundaki hastalara poliklinik başvuruları sırasında demografik özelliklerini saptamaya yönelik anketler 2015 yılında uygulandı. Hemofiliye özgü, öz bildirime dayanan yaşam kalitesi anketleri (çocuklar için Haemo-QoL ve 16 yaş üstü için Haemo- A-QoL) hastalara, ebeveynlerine ve genç erişkin hastalara uygulandı. Hepatit B, hepatit C ve HIV virus serolojileri çalışıldı.

Bulgular: Kırk-üç hasta (36 hemofili A, 7 hemofili B) çalışmaya katıldı; merkezimizde takipli çalışma kriterlerine uygun hastaların %74,1 ini oluşturmaktaydı. Hastaların 22 si 4-16 yaşında, 21 tanesi 17-25 yaşındaydı. Koltuk değneği veya tekerlekli iskemle gereksinimi olan veya protez takılmış hasta yoktu. Tüm hastalar temel eğitimlerini almışlardı, lisans eğitimi almış veya almakta olan hastalar da vardı. Genç erişkinler yüksek oranda özürli kadrosundan iş bulmuşlardı. Grup 1'de ortalama tanı yaşı 2,3 (0,2-8,0) ay, grup-2'de 12,0 (9,5-27,0) ay, grup-3'te 18,0 (8,0-36,0) ay ve grup 4'te 12,0 (6,0-27,0) aydı. Hastaların %88,4 ü koruyucu faktör uygulamaktaydı ve bunların %78,9 u ikincil koruma uygularken, %21,1'i birincil koruyucu faktör almaktaydı. Hastaların %68,4 üne (≤16 yaşta %47,4 ve ≥ 16 yaşta %89,5) evde faktör infüzyonu uygulanmaktaydı. İki hastada (%4,6) hepatit B taşıyıcılığı saptandı; bunların birinde doğum sırasında anneden bulaş düşünüldü. Hemofili A tanılı hastalarda inhibitör geliştirme öyküsü oranı %5,5 ti. Çocuk hastaların %23,8'inde, genç erişkin hastaların %31,8'inde hayatı tehdit eden kanama (gastrointestinal sistem kanaması, hematüri ve beyin kanaması) öyküsü saptanmış ve intrakraniyal kanama ile doğan bebek dışındakiler sekelsiz iyileşmişlerdir.

Hastalarımızın %7 sinde ilk başvuru kanaması beyin kanamasıdır. Yenidoğan döneminde beyin kanaması sıklığı %2,3 bulunmuştur. On altı hastaya (%37,2) radyosinovektomi, 5 hastaya (%11,6) artroskopik sinovektomi uygulanmıştır. Üç hastada (%6,9), 7 annede (%16,3) ve bir babada (%2,3) depresyon öyküsü vardır. Haemo-QoL ölçeğinde yüksek puanlar yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu göstermektedir. Grup I de (4-7 yaş) büyük çocuklara kıyasla aileleri için hissettikleri ve tedavi puanları daha kötüdür. Haemo-QoL anketlerinin tüm alt alanlarından 4-16 yaş grubundaki hastaların aldığı puanların ortalaması 34,5 puandır.

Sonuç: Özellikle 4-7 yaş grubunda hastalarımızın yaşam kalitesi puanları çok merkezli Avrupa çalışmasına göre daha kötü bulunmuştur; çok merkezli Avrupa çalışmasında aile ve tedavi alt alanındaki ortalama puanlar sırasıyla 34,38±24,8 ve 24,45±28,1 bulunurken çalışmamızda bu puanlar 58,3±12,9 ve 70,8±33,2 bulunmuştur. Genel olarak 4-25 yaştaki hemofili hastalarımız fiziksel ve ruhsal sağlık açısından oldukça iyi durumdadır; iş ve eğitim hayatında aktif olarak yer almaktadır. Bu sonuçların ilimizde hastaların gereksinimlerine cevap veren kapsamlı bir hematoloji merkezinin 17 yıl önce kurulmuş olması, hemofili derneklerinin gerçekleştirdiği yaz okulu gibi eğitim faaliyetlerinin ve tüm tedavilerin sağlık güvencesi altında olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemofili A, Hemofili B, Haemo-QoL, yaşam kalitesi, koruyucu tedavi



■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-30

Referans Numarası: 518

MULTİPL MYELOMDA PROTEAZOM İNHİBİSYONU-TABANLI KOMBİNE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ

Gökhan Ozan Çetin¹, Sibel Hacıoğlu², İkbâl Cansu Barış³, Vildan Caner¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

³Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Amaç: Uzun bir süredir Multipl Myelom (MM)'da en önemli tedavi stratejilerinden biri de proteazom inhibisyonudur. Bortezomib (BTZ)-tabanlı kombine tedavilerle daha iyi klinik sonuçlar elde edilebilmesine rağmen, MM hala tedavi edilemeyen bir hastalıktır ve MM'de etkin sonuçlar için kombinasyon tedavileri ile ilgili daha fazla bilgi birikimine gereksinim vardır. Bu çalışmada; BTZ, Vorinostat (SAHA), 5-azasitisin (5-AzaC) ve Bafilomisin (BAF)'i içeren proteazom inhibisyonu-tabanlı kombine tedavinin, MM hücre sitotoksitesisi üzerine etkinliğinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmada BTZ'ye-duyarlı olan U266B1 ve RPMI 8226 MM hücre dizileri kullanıldı. Bu dizilerde BTZ, SAHA, 5-AzaC, BAF ajanlarının tekli ve dörtlü kombinasyonlarının IC₅₀ değerleri, MTT-tabanlı sitotoksik testleri ile belirlendi. Kullanılan ajanların MM hücre dizilerinde sitotoksik etkilerinin apoptoz ve otofaji açısından değerlendirilmesi amacıyla, sırası ile Annexin V/Propidium İodide boyamasıyla flow sitometri analizi ve Akridin Oranj boyaması ile floresan mikroskopi analizi yapıldı. Hücre dizilerindeki sitotoksitenin endoplazmik retikulum (ER)-stresi ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile de CHOP ve XBP1 genlerinin ekspresyonları, kantitatif gerçek-zamanlı PCR ile belirlendi.

Bulgular: Dörtlü kombinasyon tedavisinin zamana bağlı olarak hücrelerde sitotoksik etki gösterdiği saptandı. MM hücre dizilerinde her bir ajanın tek başına erken apoptotik ölüme ve 4'lü kombinasyonun ise geç apoptotik/nekrotik hücre ölümüne neden olduğu belirlendi. Aynı zamanda BTZ ve 4'lü kombine tedavi sonrasında XBP1 mRNA düzeylerinde artış gözlenmezken, CHOP mRNA düzeylerinde artış gözlemlendi.

Sonuç: BTZ, SHA, 5-AzaC ve BAF'dan oluşan dörtlü kombinasyon tedavisinin, protein degradasyon sistemlerinin eş zamanlı baskılanmasına neden olarak, MM hücrelerinde ER-stresini arttırmaktadır. Bu da CHOP gibi ER-stresi aracılı apoptotik sinyallerin aktivasyonuna neden olarak MM hücrelerinde güçlü bir biçimde apoptozu uyartılabilmektedir. Ancak, MM'da

bu 4'lü kombinasyon tedavisinin etkinliğini tanımlamak için daha detaylı pre-klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, bortezomib, otofaji, apoptoz, ER-stresi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-31

Referans Numarası: 349

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSER YAŞAYANLARINDA GELİŞEN İKİNCİL MALİGN HASTALIKLAR

Arzu Yazal Erdem¹, Derya Özyörük¹, Zeliha Güzelkürkçü¹, Dilek Kaçar¹, Melek Işık¹, Hüsnüye Neşe Yarıllı¹, Namık Yaşar Özbek¹

¹Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Suam

Giriş ve Amaç: Kanser tedavisi almış bir hastada ilk tümörden histolojik olarak farklı, yeni bir malign hastalık ortaya çıkması ikincil malign hastalık (İMH) olarak tanımlanır. Çocukluk çağı malignitelerinde sağ kalım sürelerinin artması nedeniyle İMH'larda artış beklenen bir durumdur ve insidansı 5 yılda %0,59- %3,6 olduğu, takip süresi arttıkça riskin her yıl için %0,5 risk artacağı bildirilmiştir. Yüksek doz alkilleyici ilaçlar, epipodofilotoksinler ve radyoterapi (RT) İMH'lara yol açabilen tedavilerdir. İkincil kanserler tedavi ilişkili ölümlerin en sık nedenidir.

Hastalar ve Yöntem: Hastanemizde 2000-2016 yılları arasında izlenen, 0-18 yaş arasında yeni tanı alan ve tedavisi tamamlanmış kanser hastalarından İMH geliştirenler saptandı. Bu hastaların verileri hastane dosyalarından ve elektronik kayıtlardan tarandı. Hastaların ilk tanı yaşı, cinsiyeti, ilk tanısı, ilk tanıda aldığı kemoterapi protokolü, aldıkları alkinizan, epipodofilotoksin ve RT kümülatif dozları, İMH tanı yaşı, takip süresi, iki malignite arasındaki süre, ikinci malignitenin özelliği, İMH tedavi cevabı, ilaç ilişkili ek durumlar, varsa genetik anomaliler kaydedildi.

Sonuçlar: Toplam 1513 kanser olgusu içinde 9 hastada (7erkek/2 kız) İMH geliştiği görüldü. İkincil malign hastalık insidansı her 1000 hasta başına, 6 hasta olarak hesaplandı. Hastaların ilk tanıları; 5 hastada lösemi, birer hastada Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, medulloblastom ve rabdomyosarkomdu. Hastaların tamamı hastalığına uygun ulusal ve uluslararası kemoterapi protokolleriyle tedavi edilmişti. İMH olarak 2 hastada AML, 2 hastada beyin tümörü, Hodgkin lenfoma, tiroid papiller karsinomu, kolon karsinomu, Ewing sarkom ve osteosarkom gelişmişti. İkincil malign hastalık gelişen hastaların ilk kanser tanısında yaşlarının ortancası 3,5 yıl (2-14 yıl), ikinci tümör gelişiminde 12 yıl (5-17 yıl), primer tümör tanısı ile İMH arasındaki süre ortancası 3 yıl (1-11 yıl), İMH sonrası takip sürelerinin ortancası 5 yıl (1-14 yıl) olarak bulundu. Hastaların tamamında alkinizan ilaçlardan siklofosfamid veya ifosfamid, 6 hastada etoposid, 5 hastada profilaktik veya terapötik RT alma hikayesi mevcuttu. Dört hasta İMH sonrası tam remisyonda ve halen ayaktan yakın takip edilmektedir. İkincil malign hastalık tedavisine cevapsız kalan beş hastadan dördü kaybedildi. İndiferansiyel beyin tümörü gelişen bir hasta ise refrakter hastalıkla 18 aydır izlenmektedir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de yer almaktadır.

Tartışma: Hastalarımızdaki İMH insidansı ve dağılımı literatürle benzerdir. Günümüzde kanser tedavisinde riske dayalı ve cevaba göre düzenlenmiş tedavi yaklaşımları ile kümülatif ilaç ve radyasyon dozlarının azaltılması, hastaların uzun dönem yaşam beklentisinde İMH insidansında azalmaya neden olacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk Çağı Kanser Yaşayanları, İkincil Malign Hastalıklar

Hasta	Cinsiyet	İLK TANI						İlk/ikinci tanı arası süre (yıl)	İKİNCİL MALİGN HASTALIK		
		Yaş (yıl)	Tanı	CYT/ IFO	Etop	RT	2. Tanı		Takip süre (yıl)	İzlem	
AS	E	2	B-ALL SRG	+	-	-	3	NS Hodgkin lenfoma	6	Sağlıklı	
BK	E	2	T-ALL MRG	+	-	+	3,3	Beşin indifferans tümörü	5	Refrakter hastalık	
FT	E	13	MBL	+	+	+	1	Kolon Ca	1	Oldu	
MB	E	14	NS Hodgkin lenfoma	+	+	-	3	AML M5	3	Oldu	
CK	K	5	B-ALL HRG	+	+	+	4	Tiroid papiller Ca	14	Sağlıklı	
AT	K	3,5	B-ALL HRG	+	+	+	5	AML M1-M2	8	Oldu	
MB	E	3	B-ALL- HRG	+	+	+	11	Beşin anaplastik astrozitom	12	Oldu	
SA	E	10	Burkitt Lenfoma	+	+	-	2,5	Femur sarcoma	3,5	Sağlıklı	
KK	E	3	RMS	+	-	+	2,5	Osteosarcom	3	Oldu	
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, HL: Hodgkin Lenfoma, CYT: siklofosfamid, IFO: ifosfamid, SRG: standart risk grubu, MRG: orta risk grubu, HRG: yüksek risk grubu, MBL: medulloblastom, NS: nodüler sklerozan											

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-32

Referans Numarası: 166

KEMOTERAPİ HEPATOTOKSİSİTESİNDE N-ASETİLSİSTEİN KULLANIMI

Nilgün Eroğlu¹, Erol Erduran¹, Ayşenur Bahadır¹, Gökçe Pınar Reis²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Ana Bilim Dalı

²Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

Giriş: Antineoplastik ilaçlar biyolojik sistemde oksidatif stres oluşumunu artırmaktadır. Kanser kemoterapisi sırasında hücrel hedeflere saldırarak çok sayıda serbest radikal aracılığıyla oksidatif stres ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla kemoterapi, hastalarda çeşitli yan etkilere neden olmaktadır (1). Kemoterapi yan etkilerinin en önemlilerinden biri hepatotoksistedir. Yüksek doz kemoterapi uygulanan hastalarda, plazma antioksidan seviyesinde azalma göstermektedir. N-asetilsistein (NAC); antioksidan, antienflamatuvar ve hücre koruyucu etkileri olan bir ajandır. Bu çalışmada, 70 pediatrik hastada gelişen hepatotoksiste, NAC ile tedavi edilmiş ve karaciğer enzim düzeylerindeki değişiklikler tartışılmıştır.

Materyal-Metod: 2015-2017 yılları arasında kliniğimizde takip edilen; akut lenfoblastik lösemi (ALL), non-hodgkin lenfoma (NHL), primitif nöroektodermal tümör (PNET), ependimom, hemofagositik lenfositosis (HLH), medullablastom, hepatoblastom, nöroblastom tanıları olan 70 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda metotreksat (Mtx), L-asparaginaz (L-asp), etoposid, sitarabin (ARA-C), irinotekan, lamustin kullanımını takiben hepatotoksiye gelişti. Hastalara; NAC 3 µg/kg/saat iv infüzyon başlandı. Hastaların 1., 3., 5. ve 7. gün aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama-glutamil transferaz (GGT) değerleri kaydedildi. AST için normal referans aralığı 0-35 U/L, ALT için 0-45 U/L, GGT için 0-55 U/L kabul edildi. Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanıldı. Bağımlı dört grup arasında Friedman analizi kullanılıp, istatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: 70 hastanın % 60'ı erkek, % 40 kız, yaş ortalaması 9 yıl idi. Hastaların % 72,9'u (n:51) ALL, % 8,6'sı (n:6) NHL, % 5,7'si (n:4) HLH, % 4,3'ü (n:3) nöroblastom, % 2,9'u (n:2) ependimom, % 2,9'u (n:2) hepatoblastom, % 1,4'ü (n:1) medullablastom, % 1,4'ü (n:1) PNET tanıları idi. Kemoterapi ilaçlarının; % 47,1'i Mtx, %27,1'i etoposid, % 12,9'u L-asp, % 7,1'i Ara-C, % 2,9'u irinotekan, % 1,4'ü lamustin, % 1,4'ü ifosfomid idi. Vakaların 1., 3., 5. ve 7. gün ALT, AST ve GGT değerleri Tablo 1'de görülmektedir. 1.-3.-5.-7. gün AST, ALT ve GGT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.01). Yapılan ikili karşılaştırmalarda tüm günlerde bir diğer güne göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p< 0.01).

Tartışma: Radyoterapi ve bazı kemoterapötikler, serbest radikal üreterek hücrel ölümüne neden olmakta, antioksidanlar ise serbest radikalleri ve serbest radikal aracılıklı oksidatif reaksiyonları nötralize etmektedir (1).

NAC, bir thiol bileşiği olup L-sistein ve glutatyonun öncüsüdür. NAC direkt antioksidan etki gösterebilmekle birlikte, organizmada esas olarak glutatyon sentezi için sistein sağlar (1). Glutatyon, hücrelerin oksidatif hasara, toksik bileşiklere, radyasyona karşı korunmasında, bazı ilaçların inaktivasyonunda yer alır.

Gökçimen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doksorubisin hepatotoksitesinde; kafeik asit, E vitamini ve NAC etkisi karşılaştırılmış ve hepatotoksistede NAC'ın etkin olmadığı bildirilmiştir (2). Ancak bizim çalışmamızda farklı kemoterapi ajanlarına bağlı gelişen hepatotoksistede, NAC kullanılmış ve serum AST, ALT, GGT seviyelerinde anlamlı gerileme gözlenmiştir.

Literatürde kemoterapiye bağlı hepatotoksistede, NAC kullanımı hayvan çalışmaları dışında bulunmamaktadır. Kemoterapiye bağlı hepatotoksistede gelişen hastalarda NAC tedavisinin etkin olduğunu düşünüyoruz. Bu konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Sabuncuoğlu S ve ark. Kemoterapi, Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi Cilt 31 / Sayı 2 / Temmuz 2011 / pp. 137-150.
2. Gokcimen A et al. Protective effect of N-acetylcysteine, caffeic acid and vitamin E on doxorubicin hepatotoxicity. Human & Experimental Toxicology (2007) 26: 519-525.

Anahtar kelimeler: Kemoterapi, Hepatotoksiste, N-asetilsistein

Tablo 1.

	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	p
AST min-maks	14-1923	15-1963	17-1327	15-497	< 0.01
AST mean ± SD	253.5 ± 303.5	149 ± 244.3	89.2 ± 165.1	53.9 ± 68	< 0.01
ALT min-maks	34-2376	41-3206	18-2320	20- 1984	< 0.01
ALT mean ± SD	481 ± 430.5	368.4 ± 473.9	223.2 ± 310.8	134 ± 256.2	< 0.01
GGT min-maks	15- 797	14- 677	11 - 637	9 - 864	< 0.01
GGT mean ± SD	121.7 ± 130.3	103.3 ± 116.4	94.5 ± 123.7	76.5 ± 125.5	< 0.01

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-33

Referans Numarası: 7

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARININ UMUT-UMUTSUZLUK-DEPRESYON DÜZEYİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Türkan Özdaş¹, Demet Çekdemir¹, Büşra Aydoğdu¹, Elif Birtaş Ateşoğlu², Zafer Gülbaş¹

¹Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi, Gebze/kocaeli

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Amaç: Bu çalışma, hematopoetik kök hücre nakli planlanan ve yapılan hastaların umut-umutsuzluk düzeyi ve etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla kesitsel olarak yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, Özel Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi Kemik İliği Nakli Merkezinde Mayıs 2013- Kasım 2016 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli planlanan ve yapılan, 500 hasta üzerinde gerçekleştirildi. 287 hasta otolog, 128 hasta allojenik, 41 hasta haploidentik, 44 hasta akraba dışı hematopoetik kök hücre nakli hastasıdır. 169 hasta nakil öncesi, 331 hasta ise nakil sonrası hastadır. Verilerin toplanmasında Demografik Özellikler Formu, Beck Umutsuzluk Ölçeği (BUÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. Veriler, araştırmacı tarafından, hastalara araştırmanın amacı açıklandıktan sonra, poliklinikte yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı. Hastalara araştırmanın amacı açıklandıktan ve onamları alındıktan sonra, anketler hastalara verildi.

Çalışmada tanımlanan bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı, eşlik eden hastalık varlığı, nakil tipi, nakil sayısı, anti-depresan ilaç kullanımı ve nakil günleridir. Bağımlı değişken ise hematopoetik kök hücre nakli planlanan ve yapılan hastaların umutsuzluk ve depresyon düzeyidir.

Beck Umutsuzluk Ölçeği, Beck ve ark. (1974) tarafından geliştirilen, bireyin geleceğe yönelik karamsarlık düzeyini belirlemeyi amaçlayan 20

maddeden oluşan bir ölçektir. Beck ve Steer (1988) denekleri yanıtlarına göre dört grup içinde sınıflandırmış ve; 0 ile 3 arası umutsuzluğun tamamen olmadığını, 4 ile 8 arası hafif umutsuzluk olduğunu, 9 ile 14 arası orta seviyede umutsuzluk olduğunu, 15 ile 20 arası ileri derecede umutsuzluk olduğunu bildirmişlerdir. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Beck (1961) tarafından geliştirilmiş, 21 maddeden oluşan kendini değerlendirme türü bir ölçektir. Denk düşen puan aralıkları doğrultusunda ölçek, 1-10 arası normal, 11-16 arası orta derecede duygu durumu bozukluğu, 17-20 arası klinik depresyon; 21-30 arası orta düzeyde depresyon; 31-40 arası ciddi düzeyde depresyon; 41-63 arası ağır depresyon biçiminde değerlendirilmektedir. Veriler; yüzdelik, Shapiro Wilks, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis ve istatistiksel testleri ile analiz edildi.

Bulgular: Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı, eşlik eden hastalık varlığı, nakil sayısı, antidepresan ilaç kullanımı, nakil öncesi ve sonrası ile umutsuzluk düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($P>0.05$). Ototolog, HLA eş allojenik, en az 2 antijen uyumsuz allojenik ve ya akraba dışı hematopoetik kök hücre nakli planlanan ve yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p=0.730$ $P>0.05$). Cinsiyet durumuna göre kadınlarda erkeklere göre depresyon puanları daha yüksekti. ($P>0.05$). ($p=0.000$ $p<0.01$). Eşlik eden hastalık varlığı olanların, olmayanlara göre depresyon puanları daha yüksekti. ($p=0.022$ $p<0.05$). Antidepresif ilaç kullananların, ilaç kullanmayanlara göre depresyon puanları daha yüksekti. ($p=0.002$ $p<0.01$). Hastaların yaş, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı, nakil tipi, nakil sayısı, nakil öncesi ve sonrası ile depresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi. ($P>0.05$).

Sonuç: Bu sonuçlar doğrultusunda hematopoetik kök hücre nakli planlanan ve yapılan hastalarının, umut düzeylerinin yüksek olduğu söylenebilir. Hastaların nakil tipi (otolog veya allojenik) umutsuzluk ve depresyon puanlarını etkilememektedir. Kadın hastaların anne ve eş rolleri, beden imajı kaybı gibi nedenlerden dolayı depresyon düzeylerinin daha yüksek olabileceği düşünüldü. Bu hastalara nakil öncesi ve sonrası psikolojik yönden değerlendirme ve gerekli ise destek tedavi ve psikoterapi başlanması gerekebilir. Hastaların tedavi öncesi psikolojik yönden değerlendirilmesi ve gerekli hastalarda zamanında antidepresan tedavi ya da psikoterapi başlanması hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Hastaların umutlu ve morallerinin iyi olması tedaviye uyumunu artırabilir.

Anahtar kelimeler: Umut-umutsuzluk, hematopoetik kök hücre nakli, depresyon.

Hastaların Demografik Özellikleri Göre Umutsuzluk-Depresyon Puanları							
Demografik Özellikler	Umutsuzluk Puanları			P Değeri	Depresyon Puanları		P Değeri
Cinsiyet	Median	Min	Max		Median	Min	Max
Kadın	2	0	16	0,225	9	0	41
Erkek	2	0	14		6	0	40
Medeni Durum				0,668			
Evlü	2	0	14		8	0	41
Bekar	2	0	16	7	0	26	
Eğitim Durumu				0,233			
Okur-yazar	2	0	9		6,5	0	30
İlköğretim	2	0	14		8	0	34
Ortaöğretim	2	0	13		9	0	41
Lise ve dengi	2	0	15		8	0	40
Üniversite	2	0	16		7	0	27

Nakil Tipine Göre Umutsuzluk ve Depresyon Puanları								
Nakil Tipi	Umutsuzluk Puanları			P Değeri	Depresyon Puanları			P Değeri
	Median	Min	Max		Median	Min	Max	
Nakil Tipi								
Ototolog	2	0	16	0,61	7	0	41	0,392
HLA-Eş Allojenik	2	0	15		8	0	31	
Haploidentik	2	0	11		6	0	29	
Akraba Dışı Nakil	2	0	9		7,5	0	34	
Kaçıncı Nakil								
				0,265				
1. Nakil	2	0	16	0,265	7	0	41	0,719
2. Nakil	2	0	12		8	0	39	
Antidepresif ilaç kullanımı								
Evet	2	0	14	0,455	10	0	40	0,002
Hayır	2	0	16		7	0	41	

Tablo 6				
Umutsuzluk-Depresyon Puanları				
		Median	Minimum	Maximum
Umutsuzluk Puanları	2,61	2	0	16
Depresyon Puanları	8,86	7,5	0	41

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-34

Referans Numarası: 475

MULTİPL MİYELOM'DA OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE YAŞ ÖNEMLİ Mİ?

Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak², Pervin Topçuoğlu², Fulya Özel³, Sinem Civriz Bozdağ², Meltem Kurt Yüksel², Önder Arslan², Muhit Özcan², Taner Demirel², Hamdi Akan², Meral Bektaş², Günhan Gürman², Osman İlhan²

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Yüksek doz melfalan sonrası otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) semptomatik multipl myelom (MM) hastalarında standart tedavi yaklaşımıdır. Ortalama tanı yaşı 69 (65-74) olan MM tedavisinde OPKHN etkin olduğu retrospektif çalışmalarda österilmiştir. Bu çalışmanın amacı; kök hücre toplanması ve engraftmanda yaşın etkisini ortaya koymaktır.

Gereç&Yöntem: AÜTF Hematoloji Bilim Dalı Terapötik Aferez Merkezi'nde, Ocak 2010-Nisan 2016 yılları arasında gerçekleştirilen 301 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastaların 260 tanesi <65 yaş iken 41'i ≥65 yaş idi. Merkezimizde 65 yaşın üzerindeki hastaların nakil kararı, 2015 yılında yayınlanmış olan IMWG önerilerine dayanılarak yapılan geriatrik değerlendirme sonrasında verilmektedir. Hastalara indüksiyon tedavisi olarak çoğunlukla bortezomib tabanlı rejimler kullanıldı. Mobilizasyon

hazırlık rejimi olarak hastaların %92'sinde sadece 5 µg/kg günde 2 kez s.c G-CSF verildi. Hastaların periferik kanında >20 CD34⁺ hücre/µL hedefi elde edilene kadar kök hücre toplama işlemine devam edildi. İlk mobilizasyonda en fazla 3 toplama işlemi yapıldı ve eğer yeterli hücre toplanamazsa hastalar ikinci mobilizasyona hazırlandı.

Sonuçlar: 301 hastanın 41'i 65 yaş ve üzeri yaşlarda (ortalama yaş 68, aralık: 65-75 yaş) iken 260 hasta 65 yaşından küçüktü (ortalama yaş 56, aralık: 29-64 yaş). Hastaların temel karakteristik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların takip süresi <65 yaş ortalama 48,5 ay (aralık 1-90 ay) olup ≥65 yaş için ise 46 aydı (aralık: 1-90 ay). Genç hasta grubunda kullanılan mobilizasyon hazırlık rejimleri; sadece G-CSF (n:241), siklofosamid tabanlı (n:12) ve hücre toplanamayan hastalarda +plerixafor (n:7) olarak görüldü. Yaşlı hasta grubunda ise sadece G-CSF (n:36), siklofosamid tabanlı (n:4) ve hücre toplanamayan bir hastada +plerixafor (n=1) kullanıldı. Her iki grupta da kemoterapi kullanılan hastalar arasında fark görülmedi (ki kare p değeri 0,37). Bütün hastaların lökorez öncesi periferik kandaki CD34⁺ hücre miktarı ortalama 23,26 hücre/µL (mobilizasyonu başarısız olan hastalar dahil). Yaşlı hastalarda nötrofil engraftmanının daha hızlı olduğu görülürken (ortalama 10,4±3,1 vs 11,5±1,8; p=0,008) trombosit engraftmanları arasında fark görülmedi (Tablo-2). Hastalar yaşa göre gruplandırıldığında; ortalama hesaplanmış 5 yıllık tüm sağ kalım (OS) oranları arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi (<65 ve ≥65 yıl; 82,5%±2,8% ve 74,3%±8,7% p=0,29) (Şekil-1). 5 yıllık olası progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve OS oranları ISS-3 olan yaşlı hastalarda 82,4%±12,1% ve 48,5%±16,5% olarak hesaplandı. Yaşlı hasta grubunda daha az nöks görüldü ancak bu gruptaki hasta sayısı, PFS'deki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını doğrulamak için yeterli istatistiksel güç sağlamıyor.

Tartışma: Bugün MM tanılı yaşlı hastalar için kabul edilmiş yaklaşım, sadece sağ kalımı arttırmakla kalmayıp yaşam kalitesini de arttırmaktadır. Bu tek merkezli çalışmaya göre, OPKHN yaşlı miyelom hastalarının tedavisinde güvenli ve etkindir; ancak yaş gruplarına göre istatistiksel olarak bir fark gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, otolog periferik kök hücre nakli, yaş

Şekil-1: OS (nakilden ölüm veya son takibe kadar): yaş>65 yıla karşı yaş<65 yıl

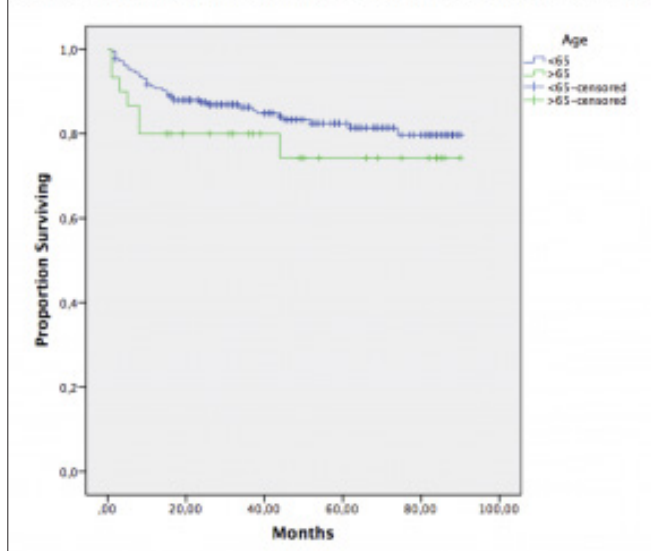


Table 1: Hastaların özellikleri

Hastalar (n=301)	≥65 yaş (n=41)	<65 yaş (n=260)	P değeri
Cinsiyet (E/K) (n)	31/10	161/99	0.090
Ortalama yaş (yıl (aralık))	68 (65-75)	56 (29-64)	0.000
ISS (n)			
1	10 (25%)	92 (35.4%)	0.567
2	9 (22.5%)	53 (20.4%)	
3	21 (52.5%)	115 (44.2%)	
Hasta tam kan sayımı, ortalama±SD			
Hemoglobin düzeyi, g/dL	11.6±2.0	11.4±1.9	0.701
Lökosit sayısı, x10 ⁹ /L	33.0±17.7	35.3±20.4	0.495
Trombosit sayısı, x10 ⁹ /L	181.2±100.1	200.2±111.0	0.310
Mobilizasyon rejimleri (n (%))			
G-CSF	36 (87.8%)	241 (92.7%)	0.394
Kemoterapi	4 (2.4%)	12 (2.7%)	
Plerixafor	1 (9.8%)	7 (4.6%)	
Ortalama lökorez sayısı (aralık)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.821
Periferik kanda CD34 (+) cells/µL (ilk mobilizasyonda toplanan)	64.3±6.2	63.1±3.4	0.911
Ortalama CD34 (+) hücre/ml (x10 ⁵ /kg) (ilk mobilizasyonda toplanan)	5.0±3.1	4.8±1.2	0.800
Hazırlık rejimlerinde kullanılan Melfalan dozları (n (%))			
200 mg/m ²	30 (73.2%)	228 (87.7%)	0.011
140 mg/m ²	10 (24.4%)	32 (12.3%)	
100 mg/m ²	1 (2.4%)		

Table-2: Nakil sonuçları

Hastalar (n=301)	≥65 yıl (n=41)	<65 yıl (n=260)	P değeri
Engraftman kinetikleri, gün, ortalama±SD			
Nötrofil (0.5x10 ⁹ /L)	10.4±3.1	11.5±1.8	0.008
Trombosit (20x10 ⁹ /L)	11.3±3.1	12.5±3.6	0.126
Nakil yanıtları (n (%))			
Tam yanıt	13 (34.2%)	80 (33.2%)	0.743
Çok iyi kısmi yanıt	12 (31.6%)	86 (35.7%)	
Kısmi yanıt	7 (18.4%)	44 (18.3%)	
Yanıtız	3 (7.9%)	24 (9.9%)	
Ölüm	3 (7.9%)	7 (2.9%)	0.020
Nüks (n (%))	7 (17.5%)	92 (35.4%)	

■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-35

Referans Numarası: 222

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ANTRASİKLİN KULLANIMINA BAĞLI KARDİYOTOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Burcu Biral Coşkun¹, Zühre Kaya¹, Deniz Oğuz², Ülker Koçak¹, İdil Yenicesu¹, Türkiz Gürsel¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bd

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bd

Giriş: Akut lösemiden kurtulan çocukların uzun dönem izlemlerindeki en büyük sorun uygulanan kemoteraplere bağlı gelişen organ toksisitesidir. Özellikle antrasiklin kullanımına bağlı gelişen kardiyak etkilenme hastalar için en önemli morbitide ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde son on yılda tanı alıp kardiyotoksik ilaç içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen AML (akut myeloid lösemi) ve ALL (akut lenfoblastik lösemi)'li çocuklarda farklı zamanlarda kaydedilen ekokardiyografik (eko) verilerle kardiyotoksiste sıklığını ve şiddetini değerlendirmektir.

Yöntem: Kliniğimizde ALL-BFM 95 kemoterapi protokolü ile tedavi edilen 0-18 yaş arası 80 ALL'li çocuk ile AML-MRC 12 protokolü ile tedavi edilen 21 ALL'li çocuk ve benzer yaş ve cinsiyetli kontrol çalışmaya alınmıştır. Akut lösemili olguların tedavi öncesi (T0), tedavi sonrası 3-6. ay arası (T1), 6-12. ay arası (T2), 12-24. ay arası (T3) ve 24. aydan sonra (T4) farklı zamanlarda yapılan iki boyutlu ve doku Doppler eko verileri kaydedildi. Kardiyak sistolik fonksiyonları değerlendirmek için ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) ölçümleri ile diastolik fonksiyonları değerlendirmek için mitral ve triküspid E/A velositesi (vel) (erken ve geç doluş pik velositesi) oranları kullanıldı. Hastalar için risk faktörleri relaps durumu, antrasiklin kümülatif dozları (standart ve yüksek risk ALL için 300mg/m², relaps ALL ve AML için 300-550mg/m², relaps AML için 550 mg/m² den fazla), pnömoni, sepsis ve anemi gelişen olgular olarak ayrıca değerlendirildi. Çalışma öncesi etik kurul izni alındı. Tüm veriler SPSS 15.0 istatistik programında analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 101 lösemili pediatrik olguya toplam 258 eko incelemesi yapılmıştır. Tüm lösemili olgulara tedavi öncesi ve sonrası en az 2 kez eko incelemesi yapılırken daha uzun süreli izlenen 20 hastaya ise ikiden fazla eko incelemesi farklı zamanlarda yapılmıştır. Tedavi öncesi (T0) lösemili olgular ile kontrol grubu arasında ve tedavi sonrası T1, T2 ile T0 eko değerleri arasında fark tespit edilememiştir (p>0.05). Tedavinin 12-24.

ay arasında (T3) izlenen 20 olgunun %45'i pnömoni geçiren, 550 mg/m² den fazla antrasiklin maruziyeti olan, TBI ile nakil yapılan relapslı olgular olup EF, FK, mitral E/A-vel, trikuspid E/A-vel değerlerinde bazale göre istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır (p<0.05)(Tablo 1). Bu olgulardan 550 mg/m² den fazla antrasiklin alan ve sonrasında total vücut ışınlaması (TBI) ile allogeneik kök hücre nakli yapılan 3 relaps AML li olguda (3/21 (%14.2)) nakilden ortalama 23 ay sonra subklinik kardiyomyopati gelişmiştir. T4 zaman diliminde değerlendirilen 20 olgunun %95'i, 550mg/m² den az antrasiklin alan ALL, AML ve relaps ALL tanılı olgular olup ortalama 4.5 yıllık uzun dönem izlemlerinde sistol ve diastolik kardiyak fonksiyonların bazal değerlere döndüğü saptanmıştır (p>0.05).

Sonuç: Araştırmamızda lösemi tedavisinde kullanılan antrasiklin grubu ilaçlarla akut dönemde kardiyak toksisite izlenmezken AML li olgularda, pnömoni geçiren, 550 mg/m²den fazla antrasiklin maruziyeti olan TBI ile nakil yapılan relapslı olgularda tedavi sonrası 1. yıldan itibaren gelişen subklinik kardiyak toksisiteyi tespit etmek için toksisite evrelemede kullanılan standart ekokardiyografik incelemenin halen ilk sırada tercih edilebilecek ucuz ve noninvaziv bir tetkik olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Lösemi, antrasiklin, kardiyak toksisite

Tablo 1.

	T0	T1	T2	T3	T4
	(n:101)	(n:67)	(n:50)	(n:20)	(n:20)
Eksiyon Fraksiyon	73.1±6.9	72.5±6.9	72.2±6.6	67.7±8.5*	73.9±5.6
Fraksiyonel kısalma	41.2±6.5	40.2±5.4	41.3±7.4	37.1±7.4*	42.1±4.7
Mitral E/A-velosite	1.66±0.40	1.56±0.40	1.52±0.49	1.52±0.40*	1.55±0.26
Trikuspid E/A-velosite	1.59±0.44	1.50±0.32	1.52±0.53	1.47±0.36*	1.55±0.96
T0: 0. ay	T1: 3-6 ay	T2: 6-12 ay	T3: 12-24 ay	T4: >24. ay	*p<0.05

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-36

Referans Numarası: 278

ÇOCUKLARDA İNVAZİV İŞLEMLERDE GENEL ANESTEZİ EŞLİĞİNDEKİ DERİN SEDASYON GÜVENLİ Mİ?

Funda Tayfun Küpesiz², Gülen Tüysüz¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

Amaç: Hematolojik / onkolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde çok sayıda girişimsel işlemler uygulanmaktadır. Bu işlemler ağrılı oldukları için, hastalar ve aileleri üzerinde stres ve kaygıya neden olmaktadır. Bu nedenle, ağrı kontrolü için bu işlemler sırasında genel anestezi ile sedasyon önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı, pediatrik hematoloji/onkoloji hastalarında, girişimsel işlemler sırasında, genel anestezi ile derin sedasyon uygulanmasının güvenilirliğini ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Genel anestezi ile 155 girişimsel işlem uygulanan 129 hastanın (59 kız ve 70 erkek) kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Bütün anestezi yan etkileri, işlem süresi ve anesteziyenin ayırma süresi dosyalarından ve anestezi kartlarından kaydedildi. Anestezik ajan olarak operasyonların 140'ında Ketamin ve Midazolam, 10'unda Ketamin, Midazolam ve inhaler Sevofluran ve 5'inde sadece Sevofluran inhaler kullanılmıştı.

Bulgular: Bu operasyonların 31'inde yan etki (% 20) gözlemlendi. Yan etkilerin çoğunluğu hafifti ve en sık olarak ameliyat sonrası ajitasyon (n: 6), kusma (n: 5) ve lokal ağrı (n: 4) görüldü.

Sonuç: Bu hasta grubunda, deneyimli uzmanlar tarafından uygulanan genel anestezi ile derin sedasyonun güvenilir, hızlı ve etkili olduğunu saptadık

Anahtar kelimeler: girişimsel işlemler, genel anestezi, sedasyon

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-37

Referans Numarası: 489

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ HASTALARINDA, RETİKÜLOSİT HEMOGLOBİN EŞDEĞERİ'NİN ERKEN TEDAVİ YANITI OLARAK KULLANIMI

Mehmet Ali Uçar¹, Mesude Falay¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Selin Merih Uurlu¹, Merve Pamukçuoğlu¹, Emine Eylem Genç¹, Duygu Nurdan Avcı¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Demir eksikliği anemisinin tanısını koymak için serum ferritin, demir parametreleri ve retikülosit sayısı birlikte değerlendirilir. Eritrositlerin uzun ömürlü olmalarından dolayı sadece eritrosit parametreleri tedavi yanıtı için zaman bakımından dezavantaja sahiptir. Retikülositler, kısa ömürlüdür ve kemik iliği aktivitesini çok iyi göstermektedir. Tam kan sayımı testleri için kullanılan otomatik sayım cihazlarındaki yeni gelişmeler sayesinde retikülosit hemoglobin eşdeğeri (RET-HE) ölçülebilir olmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız demir eksikliği anemisi olan hastalarda oral elemental demir tedavisine erken dönemde bir yanıt göstergesi olarak RET-HE'yi değerlendirmektir.

Metod: Kan numuneleri 18 yaş üstü demir eksikliği anemisi tanısı konan hastalardan elde edildi. Erkekler için <13 g / dL, kadınlar için <12 g / dL hemoglobin (Hb) değerleri anemi olarak tanımlandı. Tüm hastalara günlük oral 160 mg elemental demir (540 mg demir sülfat) tedavisi verildi, 5 gün sonra kontrol kan değerlerine bakıldı. Kan değerleri SYSMEX XN 1000 marka cihazda çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya rastgele seçilmiş 50 (45 bayan, 5 erkek) hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 42.1 (en küçük 19 yaş, en büyük 71 yaş). Ortalama ferritin değeri 9,09 mg/Lt, ortalama demir satürasyon değeri %6,02 idi. Ortalama hemoglobin değerleri sırası ile 9,6 gr/dl ve 10,09 gr/dl idi. Ortalama RET-HE değerleri sırası ile 21,08 ve 28,55 pg olarak ölçüldü.

Tartışma: Tanı anında RET-HE düzeyleri, ferritin değeri ve demir satürasyonu ile paralellik göstermekteydi. Hastalarda demir kullanımı ile RET-HE, retikülosit sayısı hemoglobin düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamıydı, ancak RET-HE düzeyindeki artış Hgb düzeyi ve retikülosit sayısındaki artışa göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmada elde edilen sonuçlar, demir eksikliği anemisi tedavisine erken dönemdeki yanıtın gözlemlenmesinde RET-HE klinik olarak yararlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda akut faz reaktanı olan ferritinin, değerinin yükseldiği kronik inflamatuvar ve enfeksiyöz gibi durumlarda da hızlı ve ucuz bir yöntem olarak demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında da kullanılabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Brugnara, C., Schiller, B., & Moran, J. (2006). Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. Clin. Lab. Haem.,28, p. 303-308.
2. Markovic M, Majkid-Singh N, Subota V, Mijuskovic Z. Reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency anemia. Clinical Laboratory 2004; 50:431-436
3. Reticulocytes and their significance; SysmexXtra Online | August 2010. [http://svsmex.me/files/articles/Xtra online reticulocvtes.pdf](http://svsmex.me/files/articles/Xtra%20online%20reticulocvtes.pdf)
4. Mast, A.E., Blinder, M.A., & Deitzen, D.J. (2008). Reticulocyte hemoglobin content. American Journal of Hematology, 83, p. 307-310

Anahtar kelimeler: Retikülosit hemoglobin eşdeğeri (RET-HE)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-38

Referans Numarası: 401

PHİLADELPHİA NEGATİF KRONİK MYELOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA MPN-10 SEMPTOM DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ VE BULGULAR İLE İLİŞKİSİ

Mehmet Baysal¹, Elif Gülsüm Ümit¹, Serap Baysal², Hakkı Onur Kırkızlar¹, Ahmet Muzaffer Demir¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş: BCR-ABL negatif Myeloproliferatif neoplazmlar (MPN) hematopoetik kök hücreden kaynaklanan birbirleri ile ilişkili bir grup klonal hastalıklardır. Polistemia Vera (PV), Esansiyel Trombositoz (ET) ve Myelofibroza (MF)

bu grup hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu neoplazmlar hastalar için büyük bir semptom yükü getirip önemli ölçüde morbiditelere yol açmaktadır. Semptom yükünün alevlenmesi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir objektif ölçüt oluşturmaktadır. MPN-10 semptom değerlendirme ölçeği bu hastalarda önemli bir boşluğu doldurmakta olup 10 maddelik form üzerinden hastaların semptomlarının değerlendirilip hastalık yükü ve tedavi yanıtını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Biz de BCR-ABL negatif KMN hastalarımızda MPN- 10 semptom değerlendirme formu ile kendi deneyimimize ortaya koymayı amaçladık.

Gereç Yöntem, Sonuçlar: Çalışmamızda 74 adet BCR-ABL negatif JAK-2 pozitif KMN hastası değerlendirildi. Hastalarımız 27'si erkek 47'si kadındı. Hastalarımız 28 ila 88 yaşları arasında değişmekle birlikte ortalama yaşı 63.75 ± 11.28 olarak saptandı. Hastaların etiyolojilerine bakıldığında ise 24 hasta PV, 38 hasta ET, 12 hasta ise MF olarak değerlendirildi. Yorgunluk, erken doyma, hareketsizlik, konsantrasyon sorunları, gece terlemeleri, kaşıntı, kemik ağrıları, ateş, kilo kaybı alt başlıklarını içeren toplam 10 maddelik MPN-10 semptom değerlendirme formu (0 ile 10 puan arasında) hastalar tarafından dolduruldu. Hastaların toplam anket puanları 24.78 ± 17.80 olmakla birlikte MF hastalarının toplam puanı 38.50 ± 22.63 , PV hastalarının toplam anket puanları 21.92 ± 15.69 , ET hastalarının toplam anket puanı ise 22.26 ± 15.73 olarak hesaplandı. MF hastalarının toplam puanları daha yüksek olup bu bulgu istatistik olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). MPN semptom değerlendirme ölçeği hastaların Jak-2 mutasyonu allel yüklerine göre karşılaştırıldığında ise hastalar JAK-2 allel yüklerine göre %31'in üstünde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. JAK-2 allel yükü % 5-31 arasında olan 41 hasta bulunurken % 31-100 arasında 33 hasta bulunmaktaydı. Hastaların toplam anket puanları sırasıyla 19.65 ± 15.65 ve 30.91 ± 18.64 olarak saptandı. JAK-2 allel yükü % 31'in üstünde olan hastaların MPN-10 semptom değerlendirme formu toplam puanları daha yüksek olarak saptanmakla birlikte bu değer istatistik olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tartışma: MPN heterojen bir hastalık grubunu oluşturmakla birlikte semptomlar hastalık alt tipleri arasında benzerlik göstermektedir. Bu hastalıklar arasında diğerlerine göre daha sık konstitusyonel semptomlara yol açan MF olup bizim çalışmamızda da MF hastalarının MPN-10 toplam puanları daha yüksek olarak saptanmıştır. JAK-2 allel yükü ile hastalık yükü, kemik iliğindeki fibrozis derecesi, splenomegali, tromboz riski arasında ilişki olabileceği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. 74 hasta gibi sınırlı bir popülasyonda olsa da çalışmamızda JAK-2 allel yükünü klinik semptom yükü ile bağlantısı olabileceği ortaya konmaktadır. Bu grup hastalarda daha sık kullanılmaya başlanan JAK-2 inhibitörleri ile tedavi sonrası MPN-10 semptom değerlendirme formunun daha göz önünde olacağı hastalık ve semptom takibinde daha çok kullanılacağı görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik Myeloproliferatif Neoplazmlar, MPN 10 değerlendirme ölçeği

Tablo 1. Hastaların Yaş, Cinsiyet, MPN-10 semptom değerlendirme formu toplam puanları arasındaki ilişki

	ET (n=38)	PV (n=24)	MF (n=12)	P değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/10	11/13	9/3	0,059
Yaş	$63 \pm 9,88$	$63,25 \pm 10,92$	$67,00 \pm 15,92$	0,315
Toplam Puan	$22,26 \pm 15,73$	$21,92 \pm 15,69$	$38,50 \pm 22,63$	0,029

Tablo 2. Hastaların JAK-2 allel yükü ile yaş ve MPN-10 semptom değerlendirme formu toplam puanları arasındaki ilişki

	JAK-2 allel yükü %5-31 (n=44)	JAK-2 allel yükü %31-100 (n=100)	P değeri
Yaş	$61,88 \pm 8,37$	$66 \pm 13,86$	0,116
MPN-10 Toplam Puanları	$19,85 \pm 15,65$	$30,91 \pm 18,63$	0,007

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-39

Referans Numarası: 335

TERM YENİDOĞAN VE ANNELERİNDE VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ SIKLIĞININ SAPTANMASI VE ERKEN TEDAVİSİ

Tuğba Leblebici¹, Çan Acıpayam², Sadık Yurttutan³, Fatma İnanç Tolun⁴, Nurten Seringeç Akkeçeci⁵, Süleyman Murat Bakacak⁶

¹Ksü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Ksü Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³Ksü Tıp Fakültesi Yenidoğan Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁴Ksü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁵Ksü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

⁶Ksü Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Amaç: Vitamin B12'nin en önemli işlevi hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini desteklemesidir. Bu nedenle, yenidoğan ve süt çocukluğu gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde B12 vitamin eksikliği, diğer dönemlerde görülen anemi semptomlarından çok daha önemli ve ağır semptomlara yol açmaktadır. Eksikliğinde santral ve periferik sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, hematolojik ve immünolojik sistem üzerinde olumsuz etkileri görülür. Gebelikte anneden bebeğe aktif olarak geçer. B12 vitamini için en iyi kaynak et, süt, balık, yumurta gibi hayvansal proteinlerdir. Bunların anne tarafından tüketilmemesi, B12 vitamin eksikliği için önemli bir nedendir. Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan term yenidoğan ve annelerinde vitamin B 12 eksikliği taraması ve erken tedavisi amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan term 300 bebek ve anneleri alındı. Annelerin yaş ve gravidası ile yenidoğanların cinsiyet, doğum tartısı, boy ve baş çevresi kaydedildi. Annelerden doğumdan hemen önce ve bebeklerin kordon kanından tam kan sayımı ve B12 vitamini bakıldı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerden homosistein bakıldı. Bebekte ve annede vitamin B12 düzeyi için alt sınırı 200 pg/ml olarak alındı. Homosistein için 12 umol/L 'nin üzerindeki değerler yüksek kabul edildi. Vitamin B12 düzeyi düşük ve normal olan anne ve bebekler kendi arasında demografik özellikler (gravida, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) ve tam kan sayımı değerleri açısından kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 300 olgunun 152'si (%50,67) erkek, 148'i (%49,33) kız idi. Annelerin %55,3'ünde, yenidoğanların ise %41,7'sinde B12 vitamini eksikliği saptandı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan annelerin bebeklerinde B12 vitamini eksikliğinin sıklığı ise %72 olarak belirlendi. Vitamin B12 düzeyi düşük, homosistein seviyesi ölçülen 107 bebeğin % 15,9'unun homosistein düzeyi yüksek bulundu. Gebelik sayısı arttıkça annelerin vitamin B12 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, anne ve bebek vitamin B12 düzeyleri ile bebek ağırlığı, boyu ve baş çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerde ise WBC, RBC, HGB ve HCT değerleri vitamin B12 düzeyi normal olan bebeklere göre düşük iken MPV değerleri daha yüksek saptandı ($p < 0,05$). Vitamin B12 düzeyi düşük olan bebeklerin annelerinin HGB, HCT, MCV ve MCH düşük iken RDW ve MPV yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Bölgemizde anne ve bebeklerinde B12 vitamin eksikliğinin yüksek oranda olduğu görüldü. Yenidoğanda vitamin B12 eksikliği olduğu halde klinik bulgu olmamakta, çocuk büyüyüp, eksiklik derinleştikçe klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak, gebelerdeki B12 vitamini eksikliği önlenerek yenidoğanların düşük depo ile doğmaları ve süt çocukluğu döneminde eksikliğe bağlı geri dönüşümsüz olabilen özellikle nörolojik bulguların gelişmesi önlenabilir.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini eksikliği, homosistein, yenidoğan, gebelik

VERİCİ TROMBOSİT AFEREZİ DEĞERLENDİRİLMESİ: 9747 İŞLEMİN İRDELENMESİ

İrfan Yavaşoğlu¹, Atilla Karadaş², Oktay Aşıcı², İmran Kurt Ömürlü³, Atakan Turgutkaya¹, Zahit Bolaman¹, Gürhan Kadıköylü⁴

¹Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Kan Merkezi

³Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁴Kent Hastanesi Hematoloji Bölümü

Amaç: Bu çalışma merkezimizde 10 yıllık süre içinde 9747 gönüllüden yapılan trombosit aferez işlemlerinde vericiye ait özellikler ile ürün ilişkisi ve aferez işlemi sırasında ortaya çıkan yan etki oranlarını değerlendirmek amacı ile yapıldı.

Yöntem: Tromboferez işlemi 18-65 yaş gurubundaki sağlıklı kişilerden aferez ünitesinde Haemonetics MCS+ aygıtı kullanılarak gerçekleştirildi. Verici boy ve kilosu, tek veya çift ürün toplanması ile ürün miktarı ve ortaya çıkan yan etkiler araştırıldı. Yan etkiler aferez işlemi sırasında oluşan yan etki kayıt formlarından ve aferez sonrası acil servis başvuru kayıtlarından elde edildi. Komplikasyonlar şu şekilde ayrıştırıldı: 1-Hipotansif-vazovagal komplikasyonlar 2- Sitrata toksisitesi 3- Teknik sorunlar, 4-Lipemik plazma, 5-Karar değiştirme

Bulgular: Toplam 9747 işlem değerlendirildi. Ortalama yaş 34±9 idi. Vericilerin ortalama ağırlığı 81± 20 kg, boyu 175 cm±10 cm idi. Elde edilen üründe trombosit miktarı 238±65 ml idi. Spearman korelasyon analizi ile toplanan trombosit miktarı kilo ile doğru orantı göstermekte iken (P:0.024) boy ile değişmemekteydi. Vericilerin 9633'ü (%98.8) erkek, 114'ü (%1.1) kadındı. En sık oluşan komplikasyonlar hemodinamik değişiklikler (% 0.041) ve damar yolu sorunlarıydı (%0.040). Daha sonra sırası ile teknik sorunlar, lipemik plazma ve aferez sırasında işlemden vazgeçilmesi komplikasyonları arasında yer aldı. Hiçbir hastada anjinal semptom oluşmadı. Komplikasyonlar beşer yıllık dönemlerde (2006-Aralık 2010 ve Ocak 2011-2016 arasında) olmak üzere değerlendirildi (Tablo 1). Pearson ki-kare analizi ile istatistiksel olarak anlamlı (p:0.000) şekilde son dönem komplikasyonları daha düşük saptandı. İşlemlerin 644'ünde (%6.6) çift ürün toplanmıştı. Bu işlemlerde istenmeyen etki oranı farklı değildi.

Sonuç: Trombosit aferezinde vericinin belli bir kiloda olması ürünün kalitesini arttırmaktadır. Çalışmamızda başlıca karmaşıklıkla kan basıncı değişiklikleri ve damar yolu sorunları idi. Ayrıca lipemik plazma varlığı ve vericinin ani karar değişikliklerinin trombosit aferez başarısını etkileyebildiği görülmüştür. Merkez deneyimi arttıkça vericide oluşabilecek yan etki oranları azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: verici, tromboferez, komplikasyonlar

Tablo 1. Trombosit Aferezinde Karşılaşılan Sorunlar

İstenmeyen Etki (n:115)	Kan Basıncı Değişiklikleri (Vazovagal)	Damaryolu Sorunu	Sitrata Toksisitesi	Teknik Neden	Lipemik Plazma	Karar Değiştirme
2006-Aralık 2010(n:71)	23	22	0	10	8	8
Ocak 2011-2016(n:44)	17	17	2	2	2	0

MULTİPL MİYELOM PERİFERİK NÖROPATİ ORANLARI: PİVOTAL FAZ 3 ÇALIŞMALARDA KARFİLMOMİB VS KARŞILAŞTIRMA GRUPLARI

Ruben Niesvizky¹, Vania Hungria², P. Joy Ho³, Darrell J. White⁴, Lifan Zhou⁵, Karim S. Iskander⁵, Laura Rosiñol⁶

¹Miyelom Merkezi, New York Presbyterian Hastanesi-weill Cornell Tıp Merkezi, New York, NY

²Santa Casa De São Paulo Tıp Fakültesi, São Paulo, Brezilya

³Hematoloji Enstitüsü, Royal Prince Alfred Hastanesi, Camperdown, Nsw, Avustralya

⁴Dalhousie Üniversitesi Ve Qeii Sağlık Bilimleri Merkezi, Halifax, Nova Scotia, Kanada

⁵Amgen Inc., Thousand Oaks, Ca

⁶Institut D'investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Hastane Kliniği, Barselona, İspanya

Amaç: Periferik nöropati (PN), proteazom inhibitörü (Pi) bortezomib (V) gibi bazı anti MM ajanlarının doz sınırlandırmasına sebep olan bir toksisitedir. Düşük PN ile ilişkili yeni bir geri dönüşümsüz Pl olan karfilzomib (K), relaps ve refrakter multipl miyelom (RRMM) hastalarında 2 yeni faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Bu analizde, ASPIRE (Stewart, N Engl J Med. 2015) ve ENDEAVOR (Dimopoulos, Lancet Oncol. 2016) çalışmalarında PN oranları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: ASPIRE (relaps MM'de K [27 mg/m²]-lenalidomid [R]-deksametazona[d] [KRd] karşı Rd) ve ENDEAVOR (RRMM'de Kd'ye [K 56 mg/m²] karşı Vd) çalışmalarında PN oranları değerlendirildi. Başlangıç (BL) PN öyküsü olan hastalarda tedavi sırasında Derece ≥2 PN, hasta tarafından raporlanan sonuçlar (PRO'lar; QLQ-C30 ağrı, FACT/GOG nörotoksosite alt ölçekleri) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) raporlanmıştır.

Bulgular: ASPIRE çalışmasında derece ≥2 PN oranı düşüktü (%8,9 [KRd] ve %8,0 [Rd]; Tablo). Ağrı alt ölçek skorları kollar arasında benzerdi. Medyan PFS, BL derece ≥2 PN olan hastalar arasında, KRd ile Rd'ye kıyasla daha uzundu. ENDEAVOR çalışmasında, çalışma sırasındaki derece ≥2 PN oranı (önceden belirlenmiş ana ikincil sonlanım noktası), Kd ile Vd'ye kıyasla anlamlı oranda düşüktü (%6,0 ve %32,0; Tablo). Hastalarda, Kd ile Vd'ye kıyasla anlamlı düzeyde daha iyi ağrı ve nörotoksosite alt ölçek skorları elde edildi. BL derece ≥2 PN öyküsü olan hastalarda Vd'ye kıyasla Kd ile PFS'de daha fazla iyileşme elde edildi (Tablo).

Sonuç: ENDEAVOR çalışmasında, Vd'ye kıyasla Kd daha az PN ile sonuçlandı; ASPIRE çalışmasında, PN oranı KRd ve Rd arasında benzerdi. BL derece ≥2 PN hastaları da dâhil olmak üzere, sırasıyla KRd ve Kd ile, Rd ve Vd'ye kıyasla PFS daha uzundu. Karfilzomib ile ağrı ve nörotoksosite sonuçlarında elde edilen iyileşme, daha iyi hastalık kontrolü ve/veya daha düşük PN oranları ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar kelimeler:

Tablo. ASPIRE ve ENDEAVOR'da PN, PRO'lar ve PFS

	ASPIRE		ENDEAVOR	
	KRd	Rd	Kd	Vd
Çalışma sırasında derece ≥2 PN, güvenlik popülasyonu, %	8,9	8,0	6,0	32,0
VEYA (%95 GA)	1,132 (0,683, 1,876) p=0,6850		0,137 (0,089, 0,210) p<0,0001	
PRO, LS fark anlamındadır				
Ağrı: QLQ-C30 alt ölçeği, ITT (%95 GA)	-1,02 (-3,77, 1,73) p=0,47		-2,35 (-4,30, -0,39) p=0,0186	
Nörotoksosite: FACT/GOG-NTx alt ölçeği, güvenlik popülasyonu (%95 GA)	-		0,84 (0,40, 1,28) p=0,0002	
BL PN öyküsüne göre PFS, ITT				
Evet, n	144	137	215	244
Medyan (%95 GA), ay	23,2 (18,0, 25,9)	17,6 (13,9, 26,0)	18,7 (13,88, NE)	9,4 (7,53, 10,39)
HR (%95 GA)	0,947 (0,692, 1,296)		0,54 (0,410, 0,715)	
Derece ≥2, n	22	24	71	81
Medyan (%95 GA), ay	24,2 (19,6, NE)	14,8 (7,4, NE)	18,6 (10,20, NE)	5,6 (4,47, 7,40)
HR (%95 GA)	0,695 (0,321, 1,507)		0,42 (0,266, 0,677)	

POLİSİTEMİA VERA VE ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ RİSK DEĞERLENDİRMESİNDE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ POTANSİYEL ROLÜ

Murat Bayrak¹, Orhan Kaya², Rafet Eren³, Mehmet Hilmi Doğu³, Şermin Altındal³, Osman Yokuş³, Nuri Özgür Kılıçkesmez³, Elif Suyani³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositomide (ET), tromboz gelişimi önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olup; tromboz riskinin belirlenmesi sitoredüktif tedavi başlanmasında önemli bir yere sahiptir. İleri yaş (>60 yıl) ve tromboz öyküsü gibi klasik risk faktörleri yanı sıra; son yıllarda kardiyovasküler risk faktörleri de risk değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, koroner arter hastalığı ve iskemik inme gibi aterosklerotik hastalıklarda erken tanıda kullanılan oldukça güvenilir bir yöntemdir. Dolayısıyla KİMK ölçümü PV ve ET hastalarında risk belirlemede önemli olabilir. Bu çalışmada KİMK ile PV ve ET arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde temmuz 2006 ve aralık 2016 yılları arasında tanı almış ve hematoloji kliniğinde takibi devam eden PV ve ET hastaları ve kontrol grubu ile yapılmıştır. Ultrasonografi ile KİMK kalınlık ölçümü Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 42' si PV, 42' si ET olmak üzere toplam 84 hasta ve 46 sağlıklı birey alındı.

Sonuç: Hastaların ortalama yaşı 57 (min- maks, 24-82) olup, 38' i erkek (%45), 46' sı kadın (%55) idi. JAK2 mutasyonu pozitif olan hasta sayısı 60 (%71), tromboz öyküsü olan hasta sayısı 11 (%13,1), HT öyküsü olan hasta sayısı 39 (%46,4), DM öyküsü olan hasta sayısı 20 (%23,8), hiperlipidemi öyküsü olan hasta sayısı 29 (%35), vücut kitle endeksine göre obez olan hasta sayısı 26 (%31), sigara kullanan hasta sayısı 19 (%22,6) olarak saptandı. Hastalık yaşı ortalama 20 (0-122) aydı. Kontrol grubunun ortalama yaşı 55 (26-77) yıl olup 22'si erkek 24'ü kadındı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunun ortalama KİMK'si 0.83 mm (0.42-2) ve kontrol grubunun ise 0.85 mm (0.33-1.21) ($p=0.47$) idi. Hasta grubu alt gruplarına göre incelendiğinde PV grubunda KİMK 0.78 mm (0.5-2), ET grubunda ise 0.85 mm (0.42-1.13) idi ve kontrol grubu ile aralarında fark yoktu ($p=0.782$). KİMK ile risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde KİMK'nın JAK2 mutasyonu, HT, ve DM'si olan hastalarda arttığı saptandı (tablo 1). KİMK ile yaş ve hastalık süresi arasında yapılan korrelasyon analizinde, yaş ile KİMK'nın pozitif olarak korele olduğu saptandı ($p=0.000$, $r=0.637$). Hasta grubunda risk faktörleri ile KİMK arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlılık saptanan faktörlere tek ve çok değişkenli analiz uygulandı. Tek değişkenli analizde yaş, cinsiyet, JAK-2, HT ve diyabet değerlendirildi. Yaş için $B=0.584$, $p=0.000$; cinsiyet için $B=-0.080$, $p=0.471$; JAK-2 mutasyonu için $B=0.319$, $p=0.003$; HT için $B=0.395$, $p=0.000$; diyabet için $B=0.311$, $p=0.004$ olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise sadece yaş anlamlılığını koruyabildi ($B=0.584$, $p=0.000$).

Tartışma: Bu çalışma ile PV ve ET'nin KİMK artışı için bir risk oluşturmadığı ancak bu hasta grubunda JAK2 mutasyonu, HT, ileri yaş ve hiperlipidemi olmasının KİMK artışı için bir risk oluşturduğu görülmüştür. KİMK artışı ile koroner arter hastalıkları ve iskemik inme arasında ciddi bir ilişki olduğu göz önünde bulundurulur ise; PV ve ET hastalarında tromboz riskini belirlemede KİMK ölçümü bazı hasta gruplarında özellikle aterosklerotik hastalıklar için risk faktörü bulunarlarda kullanılabilir. Ancak bunun rutin bir uygulamaya geçirilebilmesi için daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polistemia Vera; Esansiyel Trombositemi; Karotis İntima Media;

Tablo 1.

N=84	KİMK Ortanca, mm	KİMK Min-maks, mm	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	0,83	0,42-2	0,828
Erkek	0,80	0,33-1,13	
Vücut kitle indeksi			
<30 kg/m2	0,82	0,42-2	0,289
>30 kg/m2	0,83	0,6-1,13	
JAK-2 mutasyonu			
Var	0,85	0,54-2	0,001
Yok	0,72	0,42-1,13	
Tromboz			
Var	0,85	0,5-1,06	0,790
Yok	0,81	0,42-2	
HT			
Var	0,92	0,6-2	0,000
Yok	0,73	0,42-1,13	
DM			
Var	0,89	0,7-2	0,009
Yok	0,78	0,42-1,13	
Hiperlipidemi			
Var	0,85	0,42-2	0,083
Yok	0,78	0,5-1,13	
Sigara			
Var	0,80	0,42-1,13	0,295
Yok	0,85	0,5-2	

■ Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-43

Referans Numarası: 277

TÜYLÜ HÜCRELİ LÖSEMİLİ HASTALARIN UZUN DÖNEM SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nergiz Erkut¹, Derya Selim Batur¹, Osman Akıdan², Volkan Karabacak³, Mehmet Sönmez¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Tüylü hücreli lösemi (THL) B lenfosit kaynaklı kemik iliği, dalak, karaciğer ve lenf nodlarının infiltrasyonu ile karakterize nadir görülen yavaş seyirli lenfoproliferatif bir hastalıktır. Kladribin ve pentostatin gibi pürin analogları öncesinde ortalama yaşam süresi 4 yıl iken, sonrasında bu süre 15 yıla kadar yükselmiştir. Bu çalışmada THL'li hastaların klinik ve tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Ekim 2007 ile Haziran 2015 yılları arasında THL tanısı konulan ve kladribin tedavisi alan hastaların klinik ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 16 THL'li hastanın 15'i erkek ve 1'i kadın olup ortalama tanı yaşı 54 (35-75) yıl idi. Tanı anında hastaların 12'sinde (%75) splenomegali, 9'unda (%56) hepatomegali ve 1'inde (%6) lenfadenopati mevcuttu. Ortalama lökosit sayısı $3.3 \pm 3.6 \times 10^9/L$, nötrofil sayısı $0.6 \pm 0.3 \times 10^9/L$, monosit sayısı $0.3 \pm 1 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $70 \pm 31 \times 10^9/L$ ve hemoglobin değeri 10 ± 3 g/dL idi. 16 hastanın 8'inde (%50) pansitopeni izlendi. Kemik iliği biyopsisinde hastaların 7'sinde (%44) intersisyal, 9'unda (%56) diffüz tarzda infiltrasyon mevcuttu. 2 (%12.5) hastada fibrozis gözlenmezken, 5 (%31) hastada grade 1, 7 (%44) hastada grade 2 ve 2 (%12,5) hastada grade 3 fibrozis tespit edildi. Bir (%6) hastada otoimmün hemolitik anemi saptandı. Kladribin tedavisi ile 16 hastanın 15'inde (%94) tam hematolojik yanıt izlenirken, 1'inde (%6) parsiyel yanıt gözlemlendi. 16

hastanın 8'inde (%50) relaps gelişti ve ortalama progresyonsuz yaşam süresi 78 ay (95%CI, 52-104 ay) idi. Relaps gelişen 8 hastanın 6'sına (%75) tekrar tedavi verildi. Hastaların relaps anındaki yaş ve komorbid durumları değerlendirildiğinde 4 hastaya tek ajan rituksimab, 2 hastaya tekrar kladrinin tedavisi verildi. 5 hastada (%83) tam hematolojik yanıt, kladrinin alan 1 hastada (%17) parsiyel yanıt izlendi. 3 hastada (1 kladrinin, 2 rituksimab) (%50) 2. relaps izlenmiş olup ortalama progresyonsuz yaşam süresi 54.7 ay (95%CI, 54.7-54.7 ay) idi. Hiçbir hastada tedavi ilişkili mortalite izlenmedi. Hastaların ortalama yaşam süresi 105 ay (95%CI, 92-119 ay), 8 yıllık ortalama yaşam oranı %66 idi. Hastalarda tedavi ilişkili sekonder malignensi gözlenmedi.

Sonuç: Bizim verilerimize göre kladrinin tedavisinin THL'de etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu, relaps gelişiminde kladrinin tedavisi için uygun olmayan hastalarda rituksimab kullanımının etkin olduğu ve uygun vakalarda birlikte kullanımının tedavi etkinliğini artırabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Tükü hücreli lösemi, mortalite

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-44

Referans Numarası: 88

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA B LENFOSİT F-AKTİN HÜCRE İSKELETİNİN İNCELENMESİ

Esra Kılıç¹, Nevin Yalman¹, Muhammed Bektaş², Sevgi Beşişik³, Dilek Keskin⁴, İlhan Onaran⁵, Başak Gürtekin⁶, Işıl Albeniz², Ebru Hacısmanoğlu², Ayca Baş²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: Multiple Myelom (MM), kemik iliğinden köken alan ve bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan plazma hücrelerinin anormal ve kontrolsüz çoğalması ile meydana gelen bir B hücre malignitesidir. Aktin, hücrenin morfolojisi ve hareketliliğinde fonksiyonu olan dinamik bir hücresel ağ yapısıdır. Son yıllarda aktinin sinyal iletiminde, membrana bağlı reseptörlerin ve sinyal moleküllerinin düzenlenmesinde ve dinamiklerin modüle edilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. MM dahil olduğu farklı kanserlerden elde edilmiş hücrelerde F-aktindeki değişimler ile dokulara göç ve yayılım yeteneği arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir, ancak araştırmalar sınırlı olup klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, MM hastalarının B-lenfosit aktin hücre hücre iskeletindeki olası değişiklikleri incelemektir. Ayrıca MM'de malign hücre göçünün ve hastalık yayınlığının belirlenmesinde bir gösterge olarak B-lenfositleri üzerindeki olası F-aktin değişikliklerinin önemi de değerlendirilecektir.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmada MM tanısı alan ve tedaviye henüz başlanmamış 21 hastanın ve 15 sağlıklı kişinin kan örnekleri kullanıldı. Çalışmada kullanılacak B lenfosit hücrelerini elde etmek için B lenfosit izolasyon prosedürü uygulandı, saflık oranları, akış sitometresi ile belirlendi. F-aktine özgü boya (Falloidin-TRICH) uygulanmasından sonra, B-lenfositlerin hücre iskeletindeki F-aktin içeriği, immünofloresan görüntüleme yöntemi ve hücre lizatlarından elde edilen F-aktin miktarı Western emdirim yöntemi kullanılarak gösterildi.

Bulgular: İmmünofloresan mikroskopi sonuçlarımız, MM olgularının % 71.4'ünde B-lenfositlerde F-aktin miktarının arttığını ortaya koymuştur; MM hücreleri F-aktin hücre iskeletinde artmış polarizasyon gösterdi, oysa kontrol hücrelerinde anlaşırlı biçimde kortikal bir F-aktin boyama görüldü. Western emdirim yöntemi ile de F-aktin bandı, MM vakalarının % 75'inde artmış yoğunluk gösterdi. Hastaların ve sağlıklı grubun sonuç parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı (Yates ki-kare testi, p <0.05). İmmünofloresan görüntüleme yöntemiyle artmış F-aktin içeriği ile β_2 mikroglobulin serum seviyesi arasında da anlamlı bir ilişki görüldü (p <0.05).

İleri evre MM hastalarında, B-lenfosit sitoplazmik psödopodal hücre yüzey çıkıntılı olduğu ve kontrollere göre daha belirgin olduğu görülmüştür, ancak ileri evre MM hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılmadı.

Sonuç: Sonuçlar artmış F-aktin içeriği ile hastalığın yayınlığı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. İleri teknikler kullanılarak ve olgu

sayısı artırılarak yapılacak ileriye dönük çalışmaların, B-lenfositlerindeki F-aktin değişikliklerinin MM malign hücre migrasyonu ve yayılımının belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını ortaya çıkarılmasına yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Facundo D. Batista, Bebhinn Treanor, Naomi E. Harwood, 2010. Visualizing a role for the actin cytoskeleton in the regulation of B-cell activation. Immunol Rev. 237:191-204.
2. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. Sep 1975;36(3):842-854.
3. Cambier JC, Ransom JT. Molecular mechanisms of transmembrane signaling in B lymphocytes. Annu. Rev. Immunol. 1987; 5; 175-199.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, B-lenfosit, CD19, F-Aktin, Hücre İskeleti

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-45

Referans Numarası: 289

MYELOM'DA GLUT-1 DÜZEYİNİN LÖKOSİT VE TROMBOSİT YAMALANMA SÜRESİNE ETKİSİNİN PROSPEKTİF ÇOK MERKEZLİ DEĞERLENDİRMESİ

İrfan Yavaşoğlu¹, Eylem Akkaya², Oktay Aşıcı², Okan Fırat², Filiz Ergin⁴, Mustafa Yılmaz⁵, Gürhan Kadıköylü³, Zahit Bolaman¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı

³İzmir Kent Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁵Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Amaç: Glukoz taşıyıcı protein 1 (GLUT1), kötücül hücrelerde fazla oranda ifadelenen ve hücre çoğalmasında görev alan bir proteindir. Bu prospektif çalışmada otolog kök hücre nakli yapılan multipl myelomlu hastalarda GLUT-1 ile nötrofil ve trombosit yamalanması arasında ilişkinin varlığı veya yokluğunu incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi ve Kent Hastanesi olmak üzere iki nakil merkezinden 51 hastanın kök hücre ürününde araştırma yapıldı. Diyabeti ve vücut kitle indeksi ≥ 30 olan hastalar incelemeye alınmadı. İki kemik iliği nakil merkezindeki 51 hastanın kök hücre ürünündeki GLUT 1 düzeyleri ELISA testi ile belirlendi. 2 ürün toplanan hastalarda ortalama değerler alındı. GLUT1 testi için Human GLUT1 (Glucose Transporter 1) ELISA Kit'i (katalog: E-EL-H1822); yöntem olarak ise Sandwich-ELISA yöntemi kullanıldı. Sonuçlar DAR 800 Absorbance Microplate Reader cihazında optik yoğunluk (OD) 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tüm bilgiler SPSS for Windows versiyon 19.0 modülüne girilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Sonuçlar: Yaş ortalaması 58 $\pm$ 9 olan 25'i erkek toplam 51 hasta değerlendirildi. Olguların 26'sı tam remisyonda; 25'i ise çok iyi kısmi yanıtta idi. Ortalama nötrofil yamalanma süresi 15.6 $\pm$ 4.1 gün; trombosit yamalanma süresi, 18.6 $\pm$ 5.2 gündü. Kan şekeri 105 $\pm$ 12 mg/dl idi. GLUT 1 toplanan üründe değerlendirildi. Nötrofil yamalanması süresi ile GLUT 1 seviyesi arasında pozitif yönde (p:0,004) ilişki bulundu, trombosit yamalanması ile korelasyon tespit edilmedi. Çok iyi kısmi yanıtı hastalarda korelasyon (p:0.0000) daha belirgindi. Bu durum CD 34 miktarından bağımsızdı.

Tartışma: Transplantasyon öncesi çok iyi kısmi yanıtı myelom hastalarında GLUT-1 düzeyi yüksek olmakta ve bu hastalarda transplantasyon sonrası nötrofil yamalanması gecikmektedir. Buna karşılık tam yanıtı myelom hastalarında ise GLUT-1 düzeyi düşük olup transplantasyon sonrası nötrofil yamalanması daha erken olmaktadır.

Anahtar kelimeler: myelom, GLUT-1, engraftman

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKS LENFOMA OLGULARINDA DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU VE MONOKLONAL ANTİKOR KOMBİNASYONUDeniz Gören Şahin¹, Mutlu Arat², Nurcan Özçelik², Hasan Sami Göksoy³, Serkan Güvenç³, Fehmi Hindilerden⁴, Emine Tülay Özçelik²¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd, İstanbul²Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul³Yeniüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul⁴Bakırköy, Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) birçok malign ve malign olmayan hastalıkta tedavi edici bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak AHKHN sonrası nüks olan hastaların prognozlarının çok kötü olduğu da bilinmektedir. Nakil sonrası dönemde nüks gelişen bu hastaların tedavisinde konvansiyonel kemoterapi uygulamaları ve ikinci nakil girişiminden önce, nakil vasıtasıyla oluşturulan immünolojik anti-lösemik etkinin donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile güçlendirilmesinin denemesi önemli bir seçenektir. Günümüzde kronik miyelositer lösemi başta olmak üzere allojenik nakil sonrası lösemi nükslerinde sıklıkla kullanılan DLI, farklı lenfoma türlerinde de giderek artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu geriye dönük analizde kliniğimizde monoklonal antikor tedavisi ile birlikte yapılan DLI uygulamalarının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-yöntem: Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezinde AHKHN yapılmış ve ardından nüks gelişen toplam 11 lenfoma olgusu bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve relaps sonrası aldıkları tedaviler değerlendirilerek sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Olguların hastalıklara göre dağılımı; 5 olgu Hodgkin dışı lenfoma (NHL), 4 olgu Hodgkin lenfoma (HL) ve 2 olgu Gri zone lenfoma (GZL) şeklinde idi. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri ve tedavilerine ait detaylar özetlenmiştir. Yaş ortalaması 31,9±8.8 (17-42 yıl) olan hastaların, erkek/kadın oranı 6/5 idi. Nakil tipleri değerlendirildiğinde, 11 hastadan, 8 hastaya (%72) tam uyumlu kardeşten allojenik nakil, 2 hastaya (%18) haploidentik nakil ve 1 hastaya (%10) akraba dışı nakil yapıldığı izlendi. Toplam 11 olgudan 6'sında (%54,5) allojenik nakil öncesi otolog nakil uygulaması söz konusu idi. Nakil sonrası progresyona kadar geçen süre HL, NHL ve GZL hastalarında sırasıyla ortalama 6,5, 4,8 ve 20 ay olup, GZL hastalarında diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı uzun tespit edildi (p=0,002). Nüks sonrası 7 hasta (4 HL, 2 NHL, 1 GZL) DLI+Brentuksimab ve 4 hasta DLI+Rituximab (3 NHL, 1 GZL) tedavisi almıştı. DLI sonrası sadece 1 hastada akut GVHH görülmüştür. DLI+Brentuksimab alan 7 hastanın 6'sı (%85,7) hayatta iken, DLI+Rituximab alan hastalarımızdan da 4 olgudan 2 tanesi (%50) halen hayattadır.

Sonuç: Prognozunun kötü olduğunu bildiğimiz allojenik nakil sonrası nüks gelişen hastalarda DLI, özellikle seçilmiş hasta gruplarında, tümör yükünün de azaltılmasına katkı sağlayabilecek, hastalığa özgü monoklonal antikor tedavileri ile kombine edilerek en azından yarısında olumlu sonuçlar alınabilir. Komplet kimerik olgularda AHKHN sonrası verici kökenli immün efektör lenfositlerin varlığı, DLI ile hedeflenmiş tedavi kombinasyonunu geçerli bir seçenek haline getirmektedir. Bu tedaviler tek başlarına az sayıda hastada da olsa remisyon sağlayabileceği gibi, alternatif tedavilere zaman kazandırabilmesi açısından da önemli bir seçenek olarak kullanılabilir. PD-1 blokörleri de artık bu tedavi yönetimine katılabilecek ajanlar olarak önem kazanmaktadırlar.

Anahtar kelimeler: Allojenik nakil, donör lenfosit infüzyonu, nüks lenfoma

Tablo 1. DLI ve monoklonal tedavi kombinasyonu alan refrakter lenfoma olgularımıza ait karakteristik özellikler ve tedavi detayları

	DLI+Brentuximab (n=7)	DLI+Rituximab (n=4)
Yaş (yıl)	32,8 (18-42)	30,2 (17-41)
Cinsiyet (E/K)	3/4	3/1
Tanı	4 hasta Hodgkin lenfoma 1 hasta Gri zone lenfoma 2 hasta Hodgkin dışı lenfoma	3 hasta Hodgkin dışı lenfoma 1 hasta Gri zone lenfoma
DLI sayısı (ortalama)	3	2,5
İnfüze edilen CD3+ hücre miktarı (ortalama)	5,4x107	4,9x107
DLI bağlı GVHH	1 hasta	yok
Kronik GVHH	5 hasta	3 hasta

■ Kronik Lenfositik Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-47

Referans Numarası: 12

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ PATOFİZYOLOJİSİNDE NÜKLEOLİN: BİR APOPTOZ BELİRTECİ OLABİLİR Mİ ?Zeynep Arzu Yeğin¹, Mehmet Sezgin Pepeler¹, Handan Kayhan¹, Hakan Kösebiyikoğlu¹, Sanem Gökçen¹, Münici Yağcı¹¹Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bölümü

Giriş ve Amaç: Nükleolin, ribonükleoprotein içeren RNA bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Transkripsiyon, ribozom oluşumu, mRNA stabilitesi/ translasyonu, mikroRNA işlenmesi ve apoptoz gibi düzenleyici yollarda görev yapmaktadır(1).Yüksek nükleolin düzeyi, glioblastoma, melanom, mide, kolorektal, meme ve akciğer kanserinde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(2,3,4). Kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında nükleolin ifadenmesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu ileriye-dönük çalışmada, KLL patofizyolojisinde nükleolinin olası rolü ve diğer prognostik belirteçlerle olan ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır(2,4).

Gereç ve Yöntem: Toplam 29 KLL hastası [yaş: 70(46-83); E/K: 10/19] ve 12 sağlıklı gönüllü [yaş: 57,5(35-70); E/K: 6/6] çalışmaya dahil edildi. Tanı anında veya tedavi öncesi alınan kan örneklerinde sitoplazmik nükleolin ifadenmesi akım sitometrik yöntemle çalışıldı.

Bulgular: Nükleolin ifadenmesi hasta ve kontrol grubu arasında farksız bulundu [97,9(0,3-100)% vs 98,05(84,9-99,7)%, p>0,05]. Nükleolin ifadenmesi ile modifiye Rai evresi (p = 0,053; r = -0,363) ve trombosit sayısı (p = 0,017; r = -0,441) arasında negatif korelasyon; laktat dehidrogenaz düzeyi (LDH) ile arasında pozitif korelasyon saptandı (p = 0,027; r = 0,425). Nükleolin ifadenmesinin, LDH düzeyi yüksek olan hastalarda anlamlı yüksek olduğu görüldü [97,5(0,3-99,9)% vs 99,4(96,9-100)%; p=0,01]. Nükleolin ifadenmesi, p53 ve 11q pozitifliğinin eşlik ettiği yüksek riskli hastalarda daha düşük bulundu (p = 0,041). Ortanca 19(1-95) aylık izlem süresinin sonunda nükleolin ifadenmesinin sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Hasta verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tartışma ve Sonuç: Örneklem büyüklüğünün nesnel sonuçlara varmak için yeter-sizliği göz önüne alındığında bulguların daha geniş çalışmalarla yeniden değerlendirilmesi gerekliliği doğmaktadır. Bununla birlikte nükleolin ve LDH arasındaki ilişki dikkate değerdir. Nükleolinin modifiye Rai evresi ve FISH risk profili ile arasındaki negatif ilişki sonuçların güvenilirliğinin teyidini gerektirmektedir. Sonuç olarak, KLL patofizyolojisinde apoptozis bağlamında nükleolinin olası rolünün belirlenmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Berger CM, et al. The roles of nucleolin subcellular localization in cancer. Biochimie. 2015 Jun;113:78-85
- Baou M, et al. AU-rich RNA binding proteins in hematopoiesis and leukemogenesis. Blood.2011 Nov 24; 118(22):5732-40
- Masiuk M, et al. Intracellular Nucleolin Distribution during Cell Cycle Progression in Human Invasive Ductal Breast Carcinomas in Relation to Estrogen Receptor Status. Anticancer Res. 2007 Nov-Dec;27(6B):3957-62
- Otake Y, et al. Retinoid-Induced Apoptosis in HL-60 Cells Is Associated with Nucleolin Down-Regulation and Destabilization of Bcl-2 mRNA. Mol Pharmacol. 2005 Jan;67(1):31-26

Anahtar kelimeler: Nükleolin, Apoptozis, Kronik lenfositik lösemi

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hemoglobin (g/dL) (ortanca (aralık))	13,7(8,6-16,9)
Beyaz küre (/uL) (ortanca (aralık))	19000(3385-160000)
Trombosit (/uL)(ortanca (aralık))	216000(110000-292000)
Laktat dehidrogenaz (U/L) (ortanca (aralık))	206(115-2095)
Serbest hafif zincir oranı (Kappa/Lambda)(ortanca (aralık))	1,2(0,4-6,2)
Performans durumu(ECOG) (ortanca (aralık))	0(0-2)
Rai Evre(n%)(n=29) Evre 0/ Evre I/ Evre II/ Evre III/ Evre IV	1 (7,2,4%)/5 (17,2%)/ 2 (6,9%)/ 1 (3,5%) /-
Modifiye Rai Evre(n%)(n=29) Düşük risk/Orta risk/Yüksek risk	23 (79,3%)/5 (17,2%)/1(3,5%)
Kemik iliği biyopsisi infiltrasyonu (n%)(n=17) Nodüler interstisiyel/ Diffüz interstisiyel/ Interstisiyel/ Nodüler	4 (23,5%)/8(47,1%)/ 4(23,5%)/ 1(5,9%)
CD38 (%) (n%)(n=25) (eşik değeri: 20%) Pozitif/ Negatif	16 (64%)/9 (36%)
ZAP70 (%) (n%)(n=22) (eşik değeri: 20%) Pozitif/ Negatif	11 (50%)/11 (50%)
Floresan İn Situ Hibridizasyonu (n%)(n=22) Negatif / Düşük risk(13q (+))/ Orta risk(Trizomi 12 (+)) /Yüksek risk(11q (+) or p53 (+))	11 (50%)/4 (18,2%)/1 (4,5%)/ 6 (27,3%)

■ Enfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-48

Referans Numarası: 405

LÖSEMİLİ OLGULARDA HEPATOSPLENİK FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Tiraje Celkan¹, Hande Kızılcak¹, Melike Evim², Adalet Meral Güneş², Namık Yaşar Özbek³, Neşe Yaralı³, Ekrem Ünal⁴, Türkkan Patıroğlu⁴, Deniz Yılmaz Karapınar⁵, Nazan Sarper⁶, Emine Zengin⁶, Serap Karaman⁷, Ülker Koçak⁸, Emin Kürekçi⁹, Canan Özdemir¹⁰, Ezgi Uysalol¹¹, Nühket Duran Pehlivanoglu¹², Gürcan Dikme¹, İbrahim Adaletli¹³, Sebuhan Kuruoğlu¹³, Rejin Kebudi¹⁴

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

³Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

⁶Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

⁷Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

⁸Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

⁹Lösante Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü

¹⁰Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

¹¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

¹²Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Anabilim Dalı

¹³Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

¹⁴Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Çocukluk çağı lösemilerinde sağkalım, yoğun tedavi protokolleri ve destekleyici bakımdaki ilerlemelerle önemli ölçüde artmıştır. Kemoterapinin yan etkisi olarak ortaya çıkan febril nötropeninin erken dönemlerinde bakteriyel enfeksiyonlar gözlenirken, nötropeninin süresi ve derinliği arttıkça fungal enfeksiyonların görülme sıklığı artar. Kandida başta olmak üzere son yıllarda giderek artan oranda görülen invaziv fungal enfeksiyonlar bu hastalarda mortalite ve morbiditenin hala önemli bir nedenidir. Biz de bu nedenle 12 merkezde retrospektif olarak incelediğimiz hepatosplenik fungal enfeksiyonu (HFE) olan hastalarımızı paylaşmayı uygun gördük.

Retrospektif olarak incelenen 40 hastanın, 21'i kız, 19'u erkekti. Olguların 27'si B-ALL, 3'ü T-ALL, 3'ü nüks ALL, 3'ü AML, 1'i nüks AML, 1'i bifenotipik ALL, 1'i KML ve 1'i Burkitt lenfoma idi. Tüm olgularda tanı radyolojik olarak batın ultrasonografi ile konuldu ve febril nötropeninin başlangıcından ortalama 7 gün sonra radyolojik görüntüleme istendi. Hastaların on altısında hepatosplenik, on birinde splenik ve on üçünde hepatik lezyonlar saptandı. Akut lenfoblastik lösemili olguların %53'ünde (16/30) HFE indüksiyon tedavisinin sonunda gözlemlendi. Olguların 6'sı kemoterapi protokolüne ek olarak kortikosteroid kullanmıştı. Hastaların hepsi uzamış ateş ve nötropeni sonrası radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tanı alırken, 3 hastada karın ağrısı, 13 hastada da yaygın kas ağrısı eşlik etmekteydi. Klinik tecrübemiz göstermiştir ki, kas ağrısı ve boyun ağrısı HFE'lerin erken belirtisi olmaktadır. Karaciğer biyopsisi yedi hastada yapılmış ve bir hasta da kandida enfeksiyonu ile beraber mukor da etken olarak gösterilmiştir. Hastaların hepsi febril nötropeni nedeniyle geniş spektrumlu antibiotik ve antifungal tedavi aldı (amfoterisin, ekinokandin, flukanazol, vorikanazol, posakanazol, mikafungin). Yirmi iki hastada hepatosplenik alan dışında da fungal enfeksiyon saptandı (2 renal-pulmoner, 18 pulmoner, 1 santral sinir sistemi, 1 özofageal). On bir hasta yoğun bakım ünitesinde takip edilirken, üç hasta granülosit süspansiyonu aldı. On beş hastada santral venöz kateter vardı. Hemofagositöz dört hastada gözlemlendi. Dört hasta HFE'dan, beş hasta ise hem progresif primer hastalığına hem de HFE'na bağlı kaybedildi.

Sonuç olarak çocukluk çağı lösemilerinde uzamış ateş, nötropeni ve açıklanamayan miyalji durumlarında HFE'dan şüphelenilmelidir. Uzamış ateşte antifungal tedavi eklenmeden önce özellikle 7.günde ya da 'breakthrough' ateş varlığında HFE açısından batın ultrasonografisi istenmelidir.

Anahtar kelimeler: lösemi, fungal enfeksiyon, hepatosplenik

■ Kronik Lenfositör Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-49

Referans Numarası: 326

İBRUTİNİB TEDAVİSİ ALTINDA PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSAFALOPATİ TABLOSU GELİŞEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ OLGUSU

Tuğba Çetintepe¹, Füsün Gediz¹, Şerife Solmaz Medeni¹, Emine Durak¹, Celal Acar¹, Ece Şahin², Muhteşem Gedizlioğlu³, Oktay Bilgiri¹

¹Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, izmir

²Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, izmir

³Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, izmir

Giriş: Oldukça değişken bir seyir gösteren kronik lenfositik lösemi (KLL) erişkinlerde en sık gözlenen lösemi alt tipidir. KLL de gelişen hipogamaglobulinemi, nötropeni, azalmış B hücre yapımı, T hücre alt gruplarında anormallik ve kompleman, nötrofil, monosit fonksiyon bozukluğu bulunması enfeksiyona zemin hazırlamak ile beraber hastalığın süresi, evresi ve kullanılan ilaçlar da enfeksiyon gelişmesinde önemlidir. Bu yazıda KLL li bir olguda nadir görülen, daha sık immünsüpre bireylerde ortaya çıkan progresif multifokal lökoensefalopati (PML) tablosu paylaşıldı.

Olgu: 64 yaş bayanhasta 2006 yılında KLL tedavisi alan, 5 yıl kadar ilaçsız takip edilen olgu 2011 de B semptomları nedeniyle 4 kür rituksimab-fludarabin-siklofosamid (R-FC) tedavisi aldı. 2015 yılında poliklinik başvurusunda boyunda, mediastende ve özellikle batın içinde parailial ve para-aortik en büyüğünün boyutu 38x23 mm olan multipl lenfadenopatiler ve hepatosplenomegali tespit edildi. Periferik yaymada olgun görünümülü lenfosit hakimiyeti görüldü, prolenfosit oranı %3 civarındaydı. Laboratuvar tetkikleri; Hb: 11,2 g/dL, Plt: 83000/uL, Wbc: 243,000/ uL, Lenfosit: 231, 76/ uL, LDH: 176 U/L viral serolojide geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu bulguları, direkt coombs negatif tespit edilip, serum IgA, IgG, IgM düzeyleri normal olarak sonuçlandı. Periferik kan akım sitometri analizinde lenfositlerin %99'ünü oluşturan CD19 +CD5 birlikteliği ile CD 20+,CD22+,CD5+,CD23+ immunfenotipi gösteren monotipik B-lenfosit hücre proliferasyon saptandı. Kemik iliği aspirasyon yaymada prolenfosit artışı olmaksızın %60 oranında lenfosit hakimiyeti görüldü. Karyotip inceleme 46XY olup, kromozom anomalisine rastlanmadı. Bakılan 17P delesyonu negatifti. Kemik iliği biyopsisi, immünofenotipik ve morfolojik bulgular ile kronik lenfositik lösemi ile uyumlu değerlendirildi. Hasta RAİ evrelemesine göre Evre-4 KLL olarak değerlendirilip, 4yıl önce fayda görmüş olduğu RFC kemoterapisi tekrarlandı. 2 kür RFC kemoterapisi ardından nötropenik dönemde gelişen ağır bir fungal pnömoni sonrası ileri kemoterapi almayı kabul etmedi. Yaklaşık 1 yıllık tedavisiz izlem sonrası giderek artış gösteren tüm servikal

düzeylerde ağırlıklı olarak konglomerat oluşturmuş, sınırları birbirinden net seçilemeyen aksiyal plandaki çapları 5cm'e ulaşan yer yer santral nekrotik görünümde submandibuler glandlara bası yapan, ses kısıklığı oluşturan multipl lenf nodları tespit edildi. Kilo kaybı ve ateş yüksekliği de olan hastaya 3 kür rituksimab-bendamustin tedavisi verildi. Sık tekrarlayan pulmoner enfeksiyonları olan hastanın IGG düzeyi 415 tespit edilerek aylık intravenöz immünglobulin 400 mg/kg/gün profilaksisi verildi. Daha ileri kemoterapiyi ve hastanede yatışı kabul etmeyen hastaya ibrutinib tedavisi başlandı. İbrutinib tedavisinin 34. Gününde hastanın sinirlilik hali ve sık ağlama krizleri gelişti. Takip eden günlerde sağ yan güçsüzlüğü ve konuşma bozukluğu olan hastanın kranial MR görüntülemesi yapıldı. Her iki parietal lob posteriorunda derin beyaz cevher alanlarında sol temporal lobda subkortikal U fiberlere de uzanımı bulunan, parietal bölgede vertekse uzanan, verteks düzeyinde frontal subkortikal beyaz cevher alanlarında da içerisine alan asimetrik T2 hiperintens sinyal değişikliği alanları izlendi.

Bulgular: PML ile uyumlu görüldü. HIV negatifti. İbrutinib tedavisi kesildi. İzlemede sağ üst ekstremitede olan kuvvet kaybında artış izlendi. Etiyolojiye yönelik beyin omurilik sıvısında bakılan John Cunningham virüs (JCV) pozitifliği saptandı. Hasta mirtazapin tedavisi ile izleme alındı.

Sonuç: PML, santral sinir sisteminin nadir ve fatal seyirli subakut gelişen demiyelizan bir hastalığıdır. Etiyolojisinde immünsüprese kişilerde reaktif ve olan Latent JCV suçlanmıştır. Hastamızda gelişen bu PML tablosunun nedeni net bilinmemekle beraber, primer hastalığı olan KLL, çoklu kez kullanılmış olan rituksimab tedavisi veya son dönemde başlanılan ibrutinib tedavisinin tetiklemiş olduğu düşünülebilir. Olgumuz literatüre katkı amaçlı paylaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, Progresif Multifokal Lökensafalopati, İbrutinib

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-50

Referans Numarası: 164

B-ALL'DE POST-TRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD VE A/B SELEKSİYONU İLE BAŞARILI ÇİFT HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLGUSU

Esra Yıldızhan¹, Ali Ünal¹, Esra Turak¹, Neslihan Şanlı¹, Nermin Keni¹, Leylagül Kaynar¹, Bülent Eser¹, Mustafa Çetin¹

¹Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: Erişkin ALL vakalarında güncel kemoterapiler ile tam remisyona oranları oldukça yüksektir. Ancak, hastalık kısa sürede nüks etmekte ve uzun süreli sağ kalım oranı çok düşük bulunmaktadır. Bu nedenle ALL vakalarında, tanı anından itibaren hemapoetik kök hücre nakli en önemli tedavi basamağı olarak hedeflenmelidir. Bu olguda dört sıra indüksiyon rejimi ile ancak remisyona elde edilebilen B-ALL'li bir hastada farklı akraba vericilerden ardışık iki haploidentik nakil süreci sunulmuştur.

Olgu: Ocak 2016 da Philadelphia kromozomu negatif CALLA (+) B-ALL tanısı alan 55 yaşında kadın hastaya GMALL indüksiyon kemoterapisi başlandı. Kasım 2016 da henüz tedavi devam ederken nüks gelişen hastaya, sırası ile hyper-CVAD, FLAG ve TORONTO kemoterapileri verildi. Tam uyumlu verici bulunamayan hastaya Ocak 2017 de %70 uyumlu oğlundan fludarabin, TBI ve posttransplant siklofosfamid içeren myeloablatif hazırlık rejimi ile haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Ancak, 40. günde engraftman sağlanamaması nedeni ile %50 uyumlu kızından ikinci kez kök hücre nakil yapıldı. İkinci nakil fludarabin, siklofosfamid, ATG, tiotepa ve TBI içeren hazırlık rejimi ile alfa/beta T- hücre seleksiyonlu olarak gerçekleştirildi. +23. günde trombosit ve +24. günde nötrofil engraftmanı elde edildi. 30. ve 60. Günde kimerizmin sırası ile %100 ve %99.7 olduğu görüldü.

Sonuç: Yüksek nüks oranları göz önünde bulundurulduğunda bu günkü imkânlarla erişkin ALL hastalarında en uygun postremisyon tedavi allogene kök hücre nakli olarak görülmektedir. Bu aşamaya erişebilen hastalarda uygun donör seçimi, hazırlık rejimi ve nakil sonrası hasta yönetimi, yaşam süresini belirleyen önemli parametrelerdir. Sunulan olgu, ileri yaş ALL hastalarında güçlükle elde edilen remisyona sonrasında, uyumsuz iki akrabadan ve ardışık olarak yapılan başarılı bir hemopoetik kök hücre nakli için yüz güldürücü bir örnek olmuştur.

Anahtar kelimeler: B-ALL, allojenik kök hücre transplantasyonu, T hücre seleksiyonu

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-51

Referans Numarası: 407

DİRENÇLİ MULTİPLE SKLEROZUN TEDAVİSİNDE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ DESTEĞİNDE YÜKSEK DOZ KEMOİMMÜNÖTERAPİ: RATG&BEAM REJİMİ

Şule Gelgeç¹, Deniz Gören Şahin², Burcu Kurt², Mutlu Arat², Emine Tülay Özçelik³

¹İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, İstanbul

Amaç: Otolog periferik hematopoetik kök hücre nakli (OPHKHN) desteğinde yüksek doz kemoterapi (YDKT), günümüzde birçok hematolojik ve hematolojik olmayan hastalıkta kullanılan, immun sistemin tahrip edilmesini ve yeniden yapılandırılmasını sağlayan çok aşamalı tedavi yöntemidir. Bu tedavinin Multiple Skleroz'daki (MS) etkileri ilk kez 1997 yılında lösemi nedenli kök hücre destekli kemoterapi uygulanan bir MS'li hastanın, tedavi sonrası MS'nin ilerlemesinin durması sonucu farkedilmiştir (1). Tedaviye dirençli MS'li olgularda yapılan ve 2009 yılında yayınlanan Fazl/II çalışmada da, OPHKN ve YDKT ile refrakter MS'li olgularda nörolojik defisitlerin geri dönebileceği gösterilmiştir (2). Biz de kliniğimizde, refrakter MS'li 3 olgumuza uyguladığımız OPHKN desteğinde standart RATG&BEAM rejimi sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Olgular: Olgulara ait demografik bilgiler ve tedavi bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm olgularda lökoferez kemomobilizasyon (Cy-C-CSF) ile yapılmıştır.

Olgu 1: 29 yaşında kadın hasta, 2005 yılında MS tanısı almıştı. Yaklaşık 10 yıl süre ile konvansiyonel immünsüpresif ve MS spesifik tedaviler alan, ancak son 6 ayda atak sıklığı giderek artan hasta OPHKN için yönlendirildi. EDSS (expanded disability status scale) değerlendirmesi 6 ve üzeri seyreden hastaya Şubat 2016'da yüksek doz kemoterapi eşliğinde OPHKN yapıldı. Lökosit ve trombosit engraftmanı +11. gün gerçekleşti. Nakil sonrası stabil seyreden ve yeni nörolojik bulgusu olmayan hastaya takibinde Mayıs 2017'de progresyon nedenli Fampyra başlanmıştır.

Olgu 2: 41 yaşında erkek hasta, 2009 yılından bu yana MS tanısı ile izlenmekteydi. Steroid, interferon ve siklofosfamid gibi immünsüpresif tedavilerin dışında natalizumab ve fingolimod gibi immünomodülatör ilaçlar da kullanan ancak uzun süreli yanıt alınamayan hasta OPHKN için danışıldı. EDSS: 5,5 olan ve nörolojik defisitleri ve kranial MRI görüntüleri progresyon gösteren hastaya Ocak 2017'de yüksek doz kemoterapi eşliğinde OPHKN yapıldı. Hastada engraftman sonrası Gr3 GIS kanaması yaşandı. Hasta son 8 aylık izleminde remisyonda takip edilmektedir.

Olgu 3: 40 yaşında kadın hasta, 1996 yılında MS tanısı konulduğundan bu yana dönem dönem steroid ve interferon tedavisi kullanmıştı. Yine atak sıklığında dönemsel artışlarda 2. basamak tedavisinde dimetil fumarat da kullanan, 2012'den itibaren EDSS 6,5 a kadar yükselen, natalizumab tedavisi sonrası uzun süreli yanıt alınamayan hastaya, radyolojik progresyonun da gösterilmesi üzerine OPHKN planlandı. Mayıs 2017'de OPHKN yapılan, lökosit engraftmanı 14. gün ve trombosit engraftmanı 19. günde gerçekleşen hasta halen tedavide bağımsız stabil durumda izlenmektedir.

Tartışma: OPHKN, Multiple Skleroz'un refrakter hastalık aşamasında iken kullanılabileceği, literatürde yaklaşık 5 yıla kadar varan remisyona süreleri sağlayabilen bir tedavi modalitesidir. Sağlık bakanlığının da endikasyon kriterleri dahilinde, progresif hastalığı olan, son 6 ay içinde steroid kullanımı gerektiren en az 2 atak geçiren, son 3 ayda görüntüleme yöntemlerinde progresyon varlığı gösterilen, EDSS 3,5 ve üzeri, interferon, fingolimod ve natalizumab gibi sırasıyla 3. basamak tedavi protokollerini tüketmiş olan hastalarda OPHKN, nörolojik defisitlerin de düzelmesi ile gerek sağ kalım ve gerekse morbiditeye önemli katkılar sağlayabilen bir tedavi seçeneği olarak akıldaki tutulmalıdır. RATG&BEAM tolere edilebilen bir hazırlık rejimi olmakla birlikte Gr4 nötropeni ve trombositopeni kaçınılmaz olarak izlenmektedir.

Kaynaklar

1. Meloni G et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple sclerosis and concomitant Ph+ acute leukemia. Haematologica. 1999 Jul;84(7):665-7.
2. Burt RK et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study. The Lancet, Neurology. Volume 8, issue3, P244-253.

Anahtar kelimeler: Multiple sklerozis, Otolog periferik kök hücre nakli

Tablo 1. Ototopik kök hücre nakli yapılan Multiple Skleroz hastalarının demografik özellikleri

Hasta	J.S.	Y.P.	Y.G.
Yaş	29	41	40
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın
MS tanı tarihi	Mayıs 2005	Eylül 2009	Şubat 1996
OPKHN tarihi	Şubat 2006	Ocak 2017	Mayıs 2017
OPKHN yatış süresi	34 gün	26 gün	24 gün
EDSS	6,5	5,5	6,5
Lökosit engraftmanı (gün)	11	14	14
Trombosit engraftmanı (gün)	11	17	19
MS için önceki tedaviler	Yüksek doz steroid, Interferonlar, Siklofosfamid, Fingolimid	Yüksek doz steroid, interferon alfa, dimetil fumarat, Siklofosfamid, natalizumab	Yüksek doz steroid, interferon alfa, fingolimid, Siklofosfamid, natalizumab
Güncel hastalık durumu	Progresyon nedeni Fampyra kullanıyor.	Remisyon	Stabil seyir, aktivasyon yok

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

TP-52

Referans Numarası: 186

GEÇ TANI ALAN HEREDİTER HEMORAJİK TELENJEKTAZİ OLGUSUNDA DRAMATİK BEVACİSÜMAB YANITI

Esra Turan Erkek¹, Gurur Can Erkek², Emine Gültürk¹, Güven Yılmaz², Ayşe Nilgün Kul Dursun¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Vaka: 70 yaşında erkek hasta tekrarlayan epistaksis ve dış kulak yolunda kanama şikayeti ile hematoloji polikliniğimize başvurdu. İki kız kardeşinin HHT tanısı ile dış merkezlerce takip edildiğini belirten hastanın, fizik muayenesinde yüzde özellikle dış kulakta daha belirgin olan mukukutanöz hemanjiomlar, skleralarda solukluk, batında yaygın asit ve gode bırakan pretibial ödem saptandı. Ayrıca Parkinson hastalığındakine benzer şekilde stereotipik para sayma hareketi gözlemlendi. Hastanın öyküsünde son 5 yıl içerisinde Hb değerlerinin 4-6 gr/dl seyretmesi nedeniyle 2 ünite/ay eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulandığı belirtildi. Laboratuvar bulguları Hb:5.8 g/dl, Htc: 19.4 %, MCV: 67 fL, PLT:171.000/mm³, WBC:4400/mm³, Ferritin: 5.4 ng/ml, Demir: 11 ug/l, TDBK:326 ug/dl olarak saptandı. Düzenli transfüzyon uygulanmasına rağmen DEA ile uyumluydu. Ayrıca Transtorasik Ekokardiografisinde (TTE) sağ kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon ile uyumlu bulgular saptandı. Karakteristik cilt bulguları, tekrarlayan epistaksis bulgusu ve aile öyküsünün varlığı ile Curoçao tanı kriterlerinin üçünü karşılayan hasta, HHT tanısı aldı.

Hastaya iv demir replasmanı ile birlikte Bevacisumab (5 mg/kg ,14 günde 1 uygulanacak şekilde ,toplam 6 kür)tedavisi planlandı . henüz 1 kür Bevacisumab uygulanması ardından epistaksisin kesilmesi, periferik ödem ve asitin çözülerek 8 kg kilo kaybı şeklinde dramatik yanıt gözlemlendi. Tedavinin 2. kürü başında transfüzyon desteği uygulanmamasına rağmen Hb:8.5 gr/dl ,Htc %27 MCV 71 fL değerlerine ulaştı. Hastanın hematolojik takibi sürmekte olup, ayrıca nöroloji tarafından takibe alınmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Klinik çalışmalar ışığında yaklaşık 40 yaşlarında vakalarının %90' ı semptomatik hale geldiği ve tanı aldığı bilinmektedir. Hastamızın 70 yaşına dek tanı almamış olmasının, nadir görülmesi nedeniyle hastalığın hekimler tarafından yaygın bilinmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bevacisumab rekombinant insan anti VEGF antikorudur, HHT hastalarında bazı vaka serilerinde kullanılmıştır.HHT ilişkili epistaksisin ve diğer kanama bulgularının azalması etkin olduğu gösterilmiştir.Çoğu çalışmada 6 kürlük tedavi sonrası tedavi yanıtı bildirilmişken ,vakamızda 1.kür sonunda transfüzyon gereksinimi ortadan kalkmış, yüksek outputlu kardiyak yetersizlik ,klinik olarak gerilemiştir. Bevacisumabın sık görülen yan etkilerinden biri periferik ödem gelişmiyken, hastada asit ve periferik ödemlerin çözülmesi ve 8 kg kilo kaybı görülmesi tedaviye erken ve

belirgin yanıt olduğunu düşündürdü. Tedavi yanıtının gelişimi ve kalıcılığı gelecek dönemlerdeki takibi ile değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Hereditör Hemorajik Telenjektazi, Osler Rendu Weber Sendromu, Bevacisumab

R e s i m l e r



■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-53

Referans Numarası: 228

DÖRT BEBEK ÖLÜMÜNDEN SONRA EBEVEYNLERİN GSS GENİNİN SEKANS ANALİZİ İLE TANI ALAN GLUTATYON SENTETAZ EKSİKLİĞİ OLGUSU

Ebru Yılmaz Keskin¹, Çiğdem Seher Kasapkar², Dilek Dilli³, Selcan Öztürk³, Serdar Ceylaner⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bd

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Ve Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Metabolizma Ve Beslenme Bölümü

³Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Ve Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

⁴İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

Giriş: Glutatyon sentetaz, güçlü bir antioksidan olan glutatyonun sentezinde rol oynamaktadır. Glutatyon sentetaz genindeki (GSS) mutasyonlardan kaynaklanan kalıtsal glutatyon sentetaz eksikliği, otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hastalığın ağır formu, hemolitik anemi, 5-okso-prolinüri, metabolik asidoz, ağır enfeksiyonlar ve santral sinir sistemi bulgularına yol açabilir.

Olgu: Otuzüç yaşındaki annenin zamanında doğmuş olan kız bebeğinin, doğumdan sonraki 12. saatte sarılığı dikkati çekti. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu, ancak aynı köyden köken aldıkları bilgisi alındı. Ailenin 12 yaşında sağlıklı bir erkek çocuklarının olduğu öğrenildi.

Laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Fototerapi, ampirik antibiyotik tedavisi ve takipne nedeni ile başlık ile oksijen başlandı. İzlemede anemi (hemoglobin, 8,1 g/dL) nedeni ile eritrosit konsantrasi verildi. Doğumdan sonraki 3. günde hasta entübe edildi. İzlemede trombosit sayısı 46.000 /µL'ye geriledi. Endotrakeal tüpten kanama olması üzerine hastaya trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve endotrakeal traneksamik asit uygulandı. Akciğerlerden masif kanama ve gastrointestinal kanama izlendi; hasta doğum sonrası 3. günde kaybedildi.

Aile izlemin ilk gününde daha önce olan 3 kardeş ölümü hakkında bilgi vermemiştir. Bu üç kardeşin ölümleri, postnatal ilk 4 ay içerisinde ve farklı hastanelerde gerçekleşmişti. Ancak burada sunulan bebeğin ölümünün ardından aile doktorları önceki kardeş ölümleri konusunda bilgilendirdi. Kaybedilen kardeşlerin hastane kayıtları incelendiğinde, hemolitik anemi, metabolik/laktik asidoz, oksoprolinüri, proglutamik

asidüri, trombositopeni ya da pansitopeni ve fatal kanamalarının olduğu görüldü. Ayrıca, zamanında doğmuş olan bir kız kardeşte 19 günlükken yapılan transfontanel ultrasonografide, geçirilmiş intraventriküler kanama ile uyumlu olacak şekilde kistik ensefalomalazi saptandığı görüldü. Bu kız kardeşin ultrasonografik inceleme döneminde platelet sayısının normal (436.000 / μ L) bulunduğu da öğrenildi.

Olgumuzda ve kardeşlerinde glutatyon sentetaz eksikliği düşünüldü. Geçmişte genetik inceleme yapılması mümkün olmamıştı ve kaybedilen dört bebeğin hiçbirisinin kan örnekleri bulunmamaktaydı. Ancak, olguların her iki ebeveyni de, literatürde daha önce bildirilmiş olan patojenik bir GSS mutasyonu (c.847C>T; p.Arg283Cys; p.R283C) yönünden heterozigot bulundu. Aile genetik danışmanlık için yönlendirildi. Bu olgunun tıp literatüründe bildirilmesi konusunda ebeveynlerden yazılı onam alındı.

Tartışma/Sonuç: Kaybedilen bebeklerin kendilerinden genetik inceleme yapılamadığı halde, dört kardeşte de benzer klinik tablonun olması ve ebeveynlerin aynı patojenik mutasyonu taşımaları, bu bebek ölümlerinin sebebinin glutatyon sentetaz eksikliği olduğuna işaret etmektedir. Ailenin en az iki bebeğinin, fatal kanamalara ek olarak, çok muhtemelen antenatal dönemde gerçekleşen intrakraniyel kanaması olmuştur. Bu bebekler zamanında doğmuş ve ilk laboratuvar incelemede platelet sayıları normal bulunmuştur. Glutatyon sentetaz eksikliği olan hastalarda glutatyon düzeyleri anlamlı şekilde azalmakta ve platelet işlev bozukluğu görülmektedir. Literatürde, altta yatan neden olarak platelet işlev bozukluğu düşünülen az sayıda antenatal intrakraniyel kanamalı glutatyon sentetaz eksikliği olgusu bildirilmiştir. Çok nadir olmakla birlikte, glutatyon sentetaz eksikliği, daha sık nedenler dışlandıktan sonra, yenidoğan ya da infantil hemolitik anemilerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: anemi, hemolitik, yenidoğan sarılığı, hemorajik bozukluklar, genetik

Tablo 1. Olgunun Laboratuvar Bulguları

Hemoglobin (g/dL)	12,1 (Normal: 13,2-18,4)
Ortalama eritrosit hacmi (MCV; fL)	129,7 (Normal: 95-121)
Beyaz küre sayısı (/ μ L)	42.100 (Normal: 13.000-38.000)
Platelet sayısı (/ μ L)	193.000 (yaşa göre ortalama değer: 192.000)
Çevresel kan yayması bulguları	Makro- ve anizotroz, polikromazi, çok sayıda normoblast, az sayıda stomatosit ve sferosit
Kan grubu	A Rh(+)
Anne kan grubu	A Rh(+)
Direkt Coombs	Negatif
Serum indirekt/total bilirubin (mg/dL)	10,3/10,7
Laktat dehidrogenaz (IU/L)	1.368 (Normal: 135-750)
Glukoz-6-P dehidrogenaz (IU/g hemoglobin)	11 (Normal: 4,6-13,5)
Kan kültürü	Negatif
Protrombin zamanı (s)	22,7 (Normal: 10,1-15,9)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (s)	50,5 (Normal: 31,3-54,3)
Transfontanel ultrasonografi	Lateral ventriküllerde frontal boynuzlar seviyesinde antenatal kanama ile uyumlu görünüm

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-54

Referans Numarası: 426

ÇOCUKLARDA KARACİĞER TRANSPLANTASYONU SONRASI EDİNSEL AĞIR APLASTİK ANEMİ

Deniz Yılmaz Karapınar¹, Hamiyet Hekimci Özdemir¹, A. Burcu Akıncı¹, Ezgi Kıran Taşcı², Zuhal Önder Sıvı¹, Nihal Karadas¹, Miray Karakoyun², Cüneyt Zihni¹, Yeşim Aydınok¹, Can Balkan¹, Kaan Kavaklı¹, Funda Özgenç², Sema Aydoğdu²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı Ve Karaciğer Nakil Birimi

Karaciğer transplantasyonunu takiben Edinsel Aplastik Anemi (EAA) gelişimi çocuklarda az sayıda vakada tanımlanmıştır. Akut viral hepatitlerden sonra EAA gelişimi çok nadiren gözlenirse de Non A-Non E fulminan akut

hepatik yetmezlik sonrası karaciğer nakli uygulanmış hastalarda, özellikle çocuklarda risk çok artar.

Biz bu çalışmada 2004-2017 yılları arasında uygulanan karaciğer nakli sonrasında EAA geliştiren dört hastamızı sunduk. İkisi kız olan hastaların ortalama yaşı 7 (dağılım 6-10) yılı. Tümünde karaciğer nakli uygulanma nedeni fulminan akut hepatik yetmezlikti. Metabolik, infeksiyöz veya yapısal hepatik yetmezlik nedenleri saptanmadı ve hastalar Non A-Non E hepatit sonrası gelişmiş akut ehatik yetmezlik olarak değerlendirildi. Hastaların 3'ünde verici baba, birinde anne idi. Hastalardan birinde pansitopeni nakil öncesinde diğerlerinde nakil sonrasında saptandı. Nakil öncesi pansitopeni gelişen hasta destek tedaviler ile izlendi ancak nakil sonrası kan değerlerinde düşmenin devam etmesi üzerine tanınal ileri çalışmalar yapıldı. Diğer üç hastada ise nakil sonrası 3., 30. günler ve 9. ayda pansitopeni gelişimi gözlemlendi. Tüm hastalar ve vericileri 0 kan grubundaydı. Hastaların tanı anında aldıkları tedaviler tacrolimus (n=4), prednisolon (n=3) ve mycophenolate mofetil (n=1) şeklindeydi. Nakil sonrası 3. Günde EAA tanısı konulan hastaya destek tedavi dışında EAA'ye yönelik herhangi bir tedavi uygulanmadı. Bu hasta infeksiyon ile kaybedildi. İki hasta immun-supresif tedavi (birinde tavşan kökenli diğerinde at kökenli anti timosit globülin, prednisolon, GCSF ve siklosporin ile birlikte) verildi, diğer hastada ise tam uyumlu kardeşinden kemik iliği nakli uygulandı. Bu üç hasta tedaviye iyi yanıt verdi ve 7yıl, 6 yıl ile 6 aydır takiplerine devam edilmekte.

Anahtar kelimeler: Edinsel ağır aplastik anemi, karaciğer nakili

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-55

Referans Numarası: 363

DÜŞÜK BLAST SAYILI AKUT MİYELOİD LÖSEMİ VE MİYELODİPLASTİK SENDROM HASTALARINDA DESİTABİN KULLANIMI

Zeynep Kutlu¹, Mustafa Çetiner², Meltem Olga Akay², Şeniz Öngören³, Hakan Kalyon⁴, Deniz Gören Şahin⁵, Erman Öztürk⁶, Mutlu Arat⁵, Burhan Ferhanoğlu²

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Hematoloji Bilim Dalı

⁴Amerikan Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁵Florence Nightingale Hastanesi Erişkin Hematopoetik Kök Hücre Nakli Ünitesi

⁶Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Desitabin yoğun kimyasal tedavi alamayan ileri yaş AML (akut miyeloid lösemi) ve artmış blast sayısı ile birlikte Myelodisplastik Sendrom –(MDS-RAEB) saptanan hastaların tedavisinde kullanılan bir DNA hipometile edici ajandır.

Bu geriye dönük, 4 merkezde yapılan ön çalışmada düşük blast sayılı AML ve MDS olgularında erken dönem Desitabin etkinliği ve toksisitesi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya AML tanısıyla 13, MDS-RAEB tanısıyla ise 6 hasta alınmıştır. AML hastalarından 5'i yeni tanı olup 7 hasta MDS, bir hasta ise Polistemi Vera'dan AML'ye dönüşmüştür. Bu 13 hastanın 9'u ilk tedavi olarak Desitabin kullanmıştır. Dört hastanın 2'sine Sitozin-Arabinosid ve 5-azasitidin, 2'sine ise sadece 5-Azasitidin tedavisi verilmiş ve nöks/direnç nedeniyle Desitabin tedavisine geçilmiştir. Hastaların birinde flt3-ITD, birinde hem flt3-ITD hem de NPM1, birinde 17q delesyonu, birinde t(8;21), ikisinde ise kompleks karyotip saptanmıştır. Diğer hastaların karyotip analizleri yoktur.

MDS tanılı 4 hasta MDS-RAEB-1 olup 2 hasta MDS-RAEB-2 tanısı almıştır. Üç hasta ilk tedavi olarak Desitabin kullanmıştır. Diğer 3 hasta ise 5-Azasitidin ve Sitozin Arabinosid tedavisi sonrası ilerleme nedeniyle Desitabin tedavisine geçmiştir. MDS hastalarının birinde normal karyotip, 2 hastada ise karmaşık (kompleks) karyotip saptanmıştır. Diğer üç hastanın karyotip analizleri yoktur.

AML hastalarında ortalama kür sayıları 4 olup en uzun süreli Desitabin kullanan hasta 9. sıra tedaviyi almıştır. Bu grup hastanın ortalama takip süresi 6 aydır. Dördüncü kür sonunda kemik iliği biyopsisi yapılan 6 hastanın 4'ünde en az "kısmi yanıt" elde edilmiş (%66) ve kemik iliği blast sayıları %3, %4, %10 ve %20 bulunmuştur. Dördüncü sıra tedaviyi tamamlayan diğer iki hastadan biri yanıtızsızlık/ilerleme nedeniyle 5-Azasitidin tedavisine geçmiş, bir diğeri ise 4. kür sonu yanıt değerlendirmesi yapılamadan düşme sonrası sub-araknoid kanama sonucu kaybedilmiştir. Parsiyel yanıt alan hastalardan biri 6. sıra tedavi sonunda ilerleme göstermiş ve 5-Azasitidin tedavisine geçmiştir. Diğer üç hasta ise 6. ve 9. sıra

tedavilerinde olup stabil seyretmektedir. Diğer 7 hasta tedavilerine devam etmekte olup henüz 4. sıra tedaviye ulaşmamışlar ve 4. sıra tedavi sonrası kemik iliği değerlendirmeleri henüz yapılmamış olan hastalardır.

MDS hastalarında ortanca kür sayıları 8 olup en uzun süreli Desitabin kullanan hasta 10. sıra tedaviyi almıştır. Hastaların ortanca takip süreleri 6,5 ay olup bir hastada takip süresi 28 aya ulaşmıştır. Dördüncü kür sonunda kemik iliği biyopsisi yapılan 6 hastanın 5'inde kemik iliği blast sayıları %5'in altında bulunmuştur (%83). Yanıtsız olan hasta daha önce 16 sıra 5-azasitidin tedavisi almış olan bir hastadır. En uzun takip süresine sahip olan hasta halen 9. sıra Desitabin tedavisine devam etmekte olup klinik olarak stabil seyretmektedir.

Tedaviler boyunca doğrudan Desitabin ile ilişkili yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan veya değiştiren hasta olmamıştır.

Ön değerlendirme sonuçları, Desitabin tedavisinin yoğun tedavi alamayacak ileri yaş ve düşük blast sayılı AML ve MDS-RAEB hastalarında iyi bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: MDS, AML, Desitabin

Tablo 1. Hastaların temel demografik verileri ve 4. kür sonu yanıt oranları

	Yaş (ortanca)	Erkek/Kadın	Toplam Tedavi Sayıları	Ortanca Tedavi Sayısı	Kısmi Yanıt %
AML	71	6/7	57	4	66
MDS	70	3/3	47	8	83

■ Hematolojik Malignitelere Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-56

Referans Numarası: 437

BCR-ABL POZİTİF HÜCRELERDE İZLENEN İMATİNİB DİRENÇİNDE OTOFAJİK HÜCRE ÖLÜM YOLAĞI BASKILANMAKTADIR.

Zeynep Yüce¹, Seda Baykal¹, Öykü Gönül Geyik¹, Halil Ateş², Hande Efe¹, Hayri Güner Özsan²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

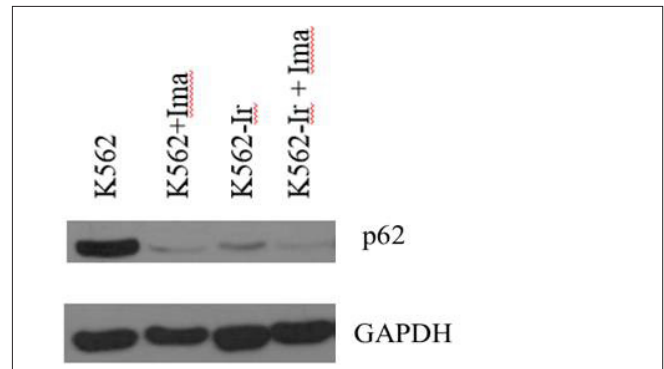
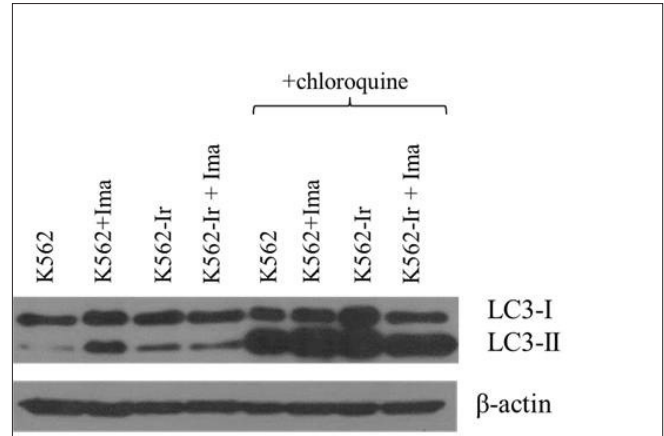
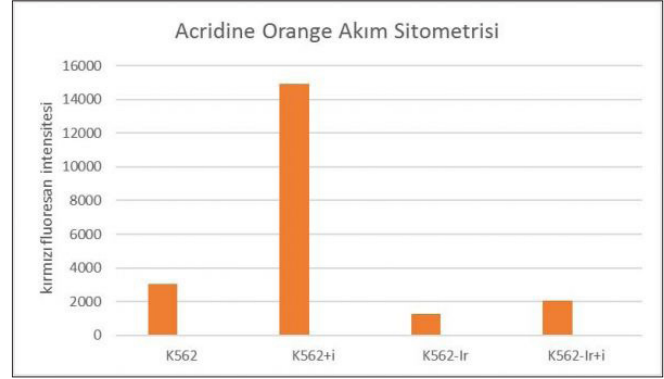
Programlanmış hücre ölüm mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, malign hastalıklar için tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve ilaçların tasarlanmasında önemlidir. Kronik miyeloid lösemi (KML), miyeloid hücrelerin aşırı çoğalmasıyla karakterize bir hematopoetik kök hücre hastalığıdır. t(9; 22) (q34; q11) translokasyonundan kaynaklanan kimerik BCR-ABL geni, KML'de birincil genetik defekt olarak kabul edilir. Yapılmış pek çok araştırma BCR-ABL'in programlanmış hücre ölümüne (PHÖ) karşı lösemik hücreleri dirençli kıldığını göstermektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI'ler) KML hücrelerinde aktive ettiği moleküler mekanizmalar üzerine yapılan araştırmalar çoğunlukla en iyi bilinen programlanmış hücre ölümü türü olan apoptoz üzerinde yoğunlaşmıştır. TKI'lere hücre ölümüne etkiyen otofaji gibi diğer programlanmış hücre ölümü yollarının tedavi yanıtındaki rolü daha az bilinmektedir.

Bu çalışmanın amacı otofajinin KML biyolojisi ve tedaviye dirençteki rolünü araştırmaktır. TKI olarak KML tedavisinde en sık kullanılan imatinib kullanılmıştır. KML hücre hattı K562 hücrelerine artan konsantrasyonda imatinib uygulanarak, imatinib-dirençli bir K562 alt klonu (K562-Ir) elde edildi. K562 ve K562-Ir hücreleri imatinib varlığında ve yokluğunda otofaji açısından değerlendirildi. Otofaji belirteci olarak LC3 proteinini ve otofajik yolda görevli bir diğer protein p62 western blot yöntemiyle incelendi. LC3 için pozitif kontrol olarak chloroquine kullanıldı. Bunun yanında hücreler, hücre içerisinde otofajik vakuolların yoğunluğunda kırmızı floresan veren akridin turuncusu (acridine orange) vital boyasıyla muamele edildi ve karşılaştırıldı.

Western blot sonuçlarına göre 24h 5uM imatinib uygulanmış atasal K562 hücrelerinde, otofaji belirteci olan LC3-II alt biriminin artışı izlendi. İlaçsız ortamda ve 10uM imatinib varlığında inkübe edilen dirençli K562-Ir hücrelerinde (K562-Ir hücreleri imatinib varlığında sağlıklı çoğalmalarına devam etmektedir) ise LC3-II alt birim düzeyleri eşit ve bazal düzeydedir. Ek olarak imatinib varlığında K562 hücrelerinde p62 ekspresyonu azalırken; K562-Ir dirençli hücrelerinde imatinibin varlığında ya da yokluğunda

p62 ekspresyonunda değişim izlenmemiştir. Akridin turuncusu ile boyama sonuçları da benzer şekilde imatinib uygulanmış K562 hücrelerinde yüksek sinyal, dirençli hücrelerde ise düşük sinyal vermiştir. Bulgularımız dirençli olmayan hücrelerde imatinib varlığında otofajinin aktive olduğunu öte yandan imatinib'e dirençli hücrelerin otofajik hücre ölümü yolağını by-pass ettiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, otofaji, programlanmış hücre ölümü, LC3, imatinib



■ Pediatrik Akut Lösemiler

TP-57

Referans Numarası: 452

KEMOTERAPİ SONRASI OGİLVİE SENDROMU: OLGU SUNUMU

Nergiz Öner¹, Arzu Pampal¹, Ferda Şirin¹, Nilgün Sönmez¹, Akkan Mahmud¹, Ahmet Emin Kürekçi¹

¹Lösante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi

Ogilvie sendromu (Akut Kolonik Psödoobstrüksiyon), kolonda mekanik bir tıkanıklık olmadan dilatasyon gelişmesi ile oluşur. Otonomik imbalansın

neden olduğu düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe görülme oranı artmakta, çocuklarda daha nadir görülmektedir. Travma, enfeksiyon, kardiyak ve nörolojik hastalıklar, hipotroidi, elektrolit dengesizlikleri, renal yetmezlikler, kanser ve kemoterapi riski artırmaktadır. Destek tedavisi ile düzelme-yen olgularda neostigmin kullanılabilir. Destek tedavisi ile düzelme-yen olgularda neostigmin kullanılabilmektedir.

Burada kemoterapi sonrası Ogilvie Sendromu gelişen Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı 3 olgu sunulmaktadır.

Olgu 1: 10,5 yaşında, erkek, T-ALL, testis tutulumu tanılı ile ALLIC BFM 2009 orta risk kemoterapi protokolü başlandı. Augmented 1B 59. gününde karın ağrısı, idrar yapmada zorluk şikayeti başladı. 61. gününde şikayetlerinin artması nedeni ile kemoterapisi kesildi. Son vincristin dozundan 5, E.coli L-asparaginase dan 4 gün sonra karın ağrısı artan, kusma şikayeti başlayan hastanın oral alımı kesildi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. Takibinde gaita çıkışı duran, bağırsak sesleri alınmayan, ayakta direkt batin grafisi (ADBG) nde hava sıvı seviyesi oluşan hastanın, batin ultrasonografisinde bağırsak ansları arasında minimal sıvı dışında patolojik bulgu saptanmadı. Lavman sonrası gaita çıkışı olmadı. Takibinde gaita çıkışı olmadı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), GGT, amilaz ve lipaz değerlerinde yükselme gözlemlendi, olguya 2x0,01 mg/kg (SC) 3 doz neostigmin, klaritromisin, ursodeoksikolik asit ve N-asetilsistein başlandı. Neostigminin 3. dozundan sonra bağırsak sesleri alınmaya başladı, 2 gün sonra gaita çıkışı oldu. Amilaz ve lipazda yükseklik 20 gün devam etti.

Olgu 2: 16 yaşında erkek hasta. Pre-B ALL tanısı alan hastaya ALLIC BFM 2009 orta risk kemoterapi protokolü başlandı. Protokol 1A 17. gününde (son vincristin ve E.coli L-asparaginase dan 48 saat sonra) epigastrik ağrı, çarpıntı, göğüs ağrısı, idrar yaparken zorlanma, kabızlık şikayetleri başladı. Takibinde bel ağrısı ve karın ağrısı gelişti. ADBG'de yoğun gaz gölgesi izlendi. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı, kemoterapisi kesildi. 5 gün boyunca gaita çıkışı olmayan olguda lavman sonrası gaita çıkışı olmadı, mekanik olarak gaita boşaltıldı. KCFT, amilaz ve lipaz değerlerinde yükselme gelişti ve hiponatremi elektrolit imbalansı oluştu, sodyum defisiti, ursodeoksikolik asit, N-asetilsistein, somatostatin analogu ve destek tedavisi başlandı. Akut pankreatit ve sonrasında multiorgan yetmezlik ve DIC tablosu gelişti. Protokol 1A 27. gününde ex oldu.

Olgu 3: 10,5 yaşında, kız hasta. Pre-B ALL tanısı ile ALLIC-BFM 2009 orta risk kemoterapi protokolü başlanan hastanın, protokol 1A 14. gününde kabızlık, karın ağrısı, bel ağrısı şikayetleri başladı, (KCFT), amilaz ve lipaz değerleri normaldi. Protokol 1A 31. gününde (son vincristinden 3, E.coli L-asparaginase dan 1 gün sonra) kabızlık şikayeti devam eden, karın ağrısı, mukoziti gelişen hastanın kemoterapisi kesildi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı, fizik muayenede bağırsak sesleri alınmayan, karaciğer kot altı 6 cm ele gelen hastanın KCFT'si bozuldu, total ve direkt bilirubin, amilaz ve lipaz değerleri yükseldi. ADBG'de yoğun gaz gölgesi, batin USG' de hepatomegali ve safra çamuru izlendi. Protokol 1A 39. gününde Neostigmin 2x 0,01 mg/kg başlandı ve 5 doz uygulandı, ursodeoksikolik asit, N-asetilsistein, somatostatin analogu başlandı, takibinde bağırsak sesleri alınmaya başladı, gaita çıkışı oldu. 49. gününde amilaz, lipaz değerleri normale döndü, bilirubinleri düşmeye başladı, karaciğer düzeldi.

Sonuç: Vincristin ve L-asparaginase ALL tedavisinde önemli yere sahip 2 kemoterapi ajanıdır ancak tedaviye ikincil Akut Kolonik Psödoobstrüksiyon gelişebilmektedir. Tedavi sonrası gelişen bağırsak hareketlerinde yavaşlama/durma ve sonrasında gelişen pankreatit açısından dikkatli olunması ve destek tedavisi ile gerilemeyen olgularda neostigminin akılda tutulması önemlidir.

Anahtar kelimeler: ALL, KOLONİK PSÖDOOBRÜKSİYON

■ Enfeksiyon ve Destek Tedavileri

TP-58

Referans Numarası: 582

AKUT LÖSEMİDE PERİANAL HASTALIK

Ahmet Usta¹, Şule Mine Bakanay Öztürk², Samed Yaman¹, Sema Akıncı², Mehmet Gündüz², Aysun Şentürk Yıkılmaz², Selin Küçükuyurt Kaya², İmdat Dilek²

¹Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Akut lösemide nötropenik süreçte perianal hastalık gelişimi mortallitesi yüksek bir durumdur. Hastaların bir kısmında nötropeni nedeniyle abse gelişimi olmamakta, hafif semptomlar kolaylıkla atlanıp sepsis gelişebilmektedir. Destek tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik en sık uygulanan yaklaşımdır ancak abse gösterildiğinde drenaj ve bazı ilerleyici

olgularda ise kolostomi açılarak rektum ve anal bölgenin bir süreliğine devre dışı bırakılması hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Bulgular: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2009-2017 arasında tedavi gören 139 akut lösemi (106 AML, 33 ALL) hastası geriye dönük incelendi. Hastaların ortalama yaşı 51 (16-86) yıl, K/E=55/84 idi. Tüm tedavi sürecinde perianal hastalık saptanan 28 hasta (%20) olduğu saptandı. Tüm hastaların bildirdiği en erken yakınma pelvik ağrı idi. Buna bazı hastalarda kanama (4), şişlik (1) ve kabızlık (1) da eşlik ettiği, perianal hastalık geliştiği dönemde hastaların 19(%68)'unda ateş ve 8(%29)'ünde ise sepsis tablosunun bulunduğu görüldü. Hastaların 21(%75)'inin indüksiyon tedavisi aldığı dikkati çekti. Perianal yakınma başladığında tedavinin ortalama 13. (1-40.günler) gününde olduğu, nötrofil sayısının 0,1 (0-5) x 10³/µL, Hb 9,1 g/dl(5,6-13,3) ve trombosit 15(1-228)x 10³/ µL olduğu gözlemlendi. Hastaların 7(%25)'sinde eş zamanlı alınan kan kültüründe üreme (Gr – basil; en sık Klebsiella Pneumoniae(5)) saptandı. Hastaların tümünde CRP düzeyi normalden yüksek idi. Hastalarda en sık gözlenen perianal hastalıklar eksternal hemoroid (7), anal fissür(7), internal hemoroid (6), pelvik abse (6) idi. Bu hastaların 10'una pelvik MRG çekildi; 4'ünde pelvik abse, 2'sinde fistül traktusu, 1'inde fissür ve 1'inde sadece ödem olduğu gösterildi. Fizik incelemede abse saptanan ve MRG yapılan tüm hastalarda abse doğrulanırken, klinikte sadece hemoroidi olup MRG ile abse saptanan 1 hasta oldu. Toplam 6 hastaya cerrahi girişim gereksinimi oldu, 3'üne sadece abse drenajı yapılırken 2'sine kolostomi açılmak zorunda kaldı.

Tartışma ve sonuç: Ülkemizde normal popülasyonda artmış perianal hastalıklara paralel olarak akut lösemi hastalarında da perianal hastalık oranı oldukça yüksektir. Derin nötropenideyken abse gelişmemesi nedeniyle semptomlar silik kalabilir. Bu nedenle tüm hastalarımızda gözlenen perianal ağrı yakınması ciddiye ele alınmalı ve sepsise gidiş önlenmelidir. Klinik yakınma olduğu halde fizik inceleme ile abse gösterilemediği durumlarda Pelvik MRG yapılmalıdır. Cerrahi girişim endikasyonları henüz netlik kazanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut Lösemi, Perianal hastalık, Tedavi yaklaşımı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyoloji

TP-59

Referans Numarası: 554

PRİMER MEDİASTİNAL BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: 31 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Olga Meltem Akay¹, Harun Arslan¹, Erman Öztürk¹, Deniz Gören Şahin², Dilan Köseoğlu³, Neslihan Andiç⁴, Melek Uluköylü², Mutlu Arat², Güray Saydam³, Elif Birtaş², Mustafa Çetiner¹, Burhan Ferhanoglu¹

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

²İstanbul Bilim Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

⁵Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Timik B hücrelerden köken alan, sıklıkla 30-40 yaş arası kadınlarda izlenen primer mediastinal büyük B hücreli lenfomalar (PMBHL) diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ların %10'nu oluşturur. Sıklıkla vena kava superior sendromu ile prezente olur. Optimal tedavisi bilinmemektedir ve klinik pratikte farklılıklar mevcuttur.

Bu çalışmada, Mart 2008 - Haziran 2017 tarihleri arasında 5 farklı merkezde PMBHL tanısı alan 31 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya 20 kadın, 11 erkek hasta dahil edildi. Medyan yaş 32 idi. 10 (%32.2) olguda tanı sırasında B semptomları mevcuttu. Onsekiz (%58.1) olguda bulky kitle (>7.5 cm) mevcut olup 9 (%29) olgu vena kava superior sendromu ve akut hava yolu obstrüksiyonu ile başvurdu. Olguların 30 (%97)'i ECOG 0-2 idi. 23 (%74.2) olguda IPI 0-2, 8 (%25.8) olguda IPI 3-5 idi. Olguların 22 (%71)'i evre I ve II, 9 (%29)'i evre III - IV idi. Tanı anında olguların 4 (%12.9)'de perikardiyal tamponad, 3 (%11.5)'de hiperürisemi, 1 (%3.2)'de tümör lizis sendrom, 3 (%9.7)'de ven trombozu (1 olguda vena cava superior, 1 olguda alt ekstremitelerde, 1 olguda aksiller, subklavian ve internal juguler venlerde), 3 (%9.7)'de kemik iliği tutulumu, 12 (%38.7)'de akciğer parankim tutulumu, 10 (%32.3)'de plevra tutulumu, 12 (%38.7)'de perikard tutulumu ve 6 (%19.4)'de ekstanodal tutulum (1 olguda kemik iliği, 2 olguda kemik, 1 olguda pektoral kas, 1 olguda böbrek, 1 olguda karaciğer) mevcuttu idi. İlk başvuru anında ortalama hemoglobin, absolüt lenfosit sayısı,

sedimentasyon, CRP, B2 mikroglobulin, LDH ve albümin değerleri sırasıyla 12gr, 3200/mm³, 37 mm/s, 8,4 mg/dl, 2,67 mg/L, 339/IU, 4 mg/dl idi.

İmmünohistokimyasal çalışma yapılan olgular değerlendirildiğinde; C-MYC 5/10 olguda, BCL2 14/27 olguda, BCL6 23/29 olguda pozitif olarak saptanmıştır. Ki67 ortalama %79 idi.

Birinci basamak tedavide 12 olguya R-CHOP, 11 olguya R-DA-EPOCH/R-EPOCH, 4 olguya R-CHOP ve radyoterapi ve 4 olguya diğer kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Tedavi sonrası PET/BT ile yapılan yanıt değerlendirilmede RCHOP tedavisi alan 12 hastanın 7'inde tam yanıt, 3'ünde kısmi yanıt ve 1'inde progresif hastalık; R-DA-EPOCH/R-EPOCH tedavisi alan 11 hastanın 8'inde tam yanıt, 3'ünde kısmi yanıt; RCHOP ve radyoterapi alan 4 hastanın 3'ünde tam yanıt ve 1'inde kısmi yanıt elde edilmiştir. Medyan 17 ay takip süresinde sadece 3 olguda nüks saptanmıştır. Beklenen ortalama PFS 25 ay saptanırken genel sağ kalım için ortalama takip süresine ulaşamadı.

Çalışma sonuçlarımız, DA-EPOCH, RCHOP ve RCHOP/RT kombinasyon tedavileri ile PMBHL'da yüksek yanıt oranları elde edildiğini göstermiştir. Ancak mediastinel radyoterapinin geç yan etkilerini değerlendirmek için hastaların uzun dönem takip sonuçları gereklidir.

Anahtar kelimeler: lenfoma, mediastinal, klinik

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-60

Referans Numarası: 472

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA İTERİM VE TEDAVİ SONRASİ PET YANITLARININ LENF NODU BOYUTU İLE OLAN İLİŞKİSİ

Rafet Eren¹, Cihan Gündoğan², Ceyda Aslan¹, Alper Koç¹, Mehmet Hilmi Doğu¹, Şermin Altındal¹, Osman Yokuş¹, Tefik Fikret Çermik², Elif Suyan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği

Amaç: Hodgkin Lenfoma (HL) hastalarında prognozu tayin etmek amacı ile uluslararası prognostik skor (IPS) kullanılmaktadır. Ancak yüksek IPS'ye sahip hastaların yaklaşık yarısında, standart ABVD rejimi ile tam yanıt alınması, bu skorlama sisteminin güvenilirliğini sorgulanır hale getirmiştir. Son yıllarda, risk hatta tedavi belirlemede pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET-BT) sıklıkla kullanılmaya başlanmış olup, yapılan çalışmalar tedavi ortasında yanıt değerlendirmesi için yapılan PET-BT (interim PET-BT)'de saptanan Deuville skorunun (DS) IPS'ye göre prognozu belirlemede daha üstün olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda interim ve tedavi sonrası PET-BT'de DS'ye göre PET yanıtlarını karşılaştırmayı ve PET yanıtlarının lenf nodu boyutuna göre yapılan yanıt değerlendirmesi ile olan ilişkisini saptamayı amaçladık.

Metod: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde takip edilen; tedavi öncesi, tedavi ortası ve tedavi sonu değerlendirme amacı ile PET-BT incelemesi yapılmış 42 HL hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, tümör histolojisi, performans durumu, tümör evresi, B semptomu, bulky kitle varlığı, ekstralenfatik tutulum, IPS ve sağkalım süreleri irdelendi. Hastaların tanı anı, tedavi ortası ve tedavi sonrası PET-BT'de DS'leri ve BT görüntülemeleri karşılaştırıldı. DS 1-3 olan hastalar PET negatif, DS 4-5 olan hastalar PET pozitif olarak kabul edildi. Bilgisayarlı tomografi kesitlerinden yanıt değerlendirmesi için Cheson kriterleri kullanıldı. Lenf nodlarının kaybolması ve dalağın ele gelmemesi tam yanıt (TY), en büyük 6 lenf nodunda $\geq$ 50 küçülme olması ve dalak ve karaciğerde büyüme olmaması kısmi yanıt (KY), tümör boyutunda değişiklik olmaması stabil hastalık (SH) olarak değerlendirildi.

Sonuç: Hastaların ortalama yaşı 39 (19-75), 27'si (% 64) erkek 15'i (% 36) kadındı. İnterim PET-BT görüntülemesinde, 42 hastanın 4'ünde (% 9,5) PET pozitif (DS:4-5), 38 (% 91,5)'inde negatif (DS:1-3) saptandı. Tedavi sonrası PET-BT değerlendirmesinde ise 42 hastanın 8 (% 19)'inde, PET pozitif olarak saptandı. Bu 8 hasta incelendiğinde, 4'ünde interim PET'in pozitif olduğu, kalan 4'ünde ise interim PET'in negatif olduğu ve tedavi sonrası pozitifleştiği görüldü. İnterim PET-BT incelemesinde; BT'ye göre yapılan yanıt değerlendirmesinde TY saptanan 15 hastadan hiçbirinin interim ve tedavi sonrası PET pozitif olmadığını saptadık. Bunun aksine interim PET negatif olan ve ara değerlendirmede BT'ye göre tam küçülme saptanmayan (KY+SH) 23 hastadan 4'ünde tedavi sonrası PET'in pozitifleştiğini gördük (tablo1 ve tablo 2). Hastaları ara değerlendirmesindeki BT yanıtına

göre TY olan ve olmayan (KY+SH) iki gruba ayırdığımızda; TY olan hastalarda interim PET'in negatif prediktif değerinin %100, TY olmayan hastalarda ise interim PET'in negatif prediktif değerinin % 82,5 olduğunu saptadık.

Tartışma: Bu çalışma ile Hodgkin lenfoma hastalarında PET-BT incelemesinde, interim PET negatif olan hastaların %10'a yakın bir kısmında tedavi sonunda PET'in pozitifleştiğini saptadık. Yaklaşık %85 oranında şifa sağlanması beklenen bir hastalıkta bu oran hiç de azımsanmayacak bir düzeydeydi. Ayrıca interim PET negatifken, tedavi sonunda pozitif olan hastaların ara değerlendirmede kitle boyutunda tam küçülme olmayan (KY+SH) hastalar olması ve TY olan hastaların hepsinin hem tedavi ortası hem de tedavi sonrası PET negatif olmaları, DS'ye ek olarak tümör kitlesindeki küçülme miktarının da tedavi sonucunu öngörmede bir parametre olabileceğini düşündürdü. Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının düşük olması bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları olup daha büyük hasta grupları ile çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma; PET; Lenf Nodu Boyutu;

Tablo 1. İnterim PET ile tedavi sonrası PET ve BT'ye göre yanıt değerlendirmesi arasındaki ilişki

	İnterim PET Pozitif N:4	İnterim PET Negatif N:38
Tedavi sonrası PET, n, (%)		
Negatif	0 (% 0)	34 (% 89,7)
Pozitif	4 (% 100)	4 (% 10,3)
Tedavi ortası BT, n, (%)		
TY	0 (% 0)	15 (% 39,4)
KY+SH	4 (% 100)	23 (% 60,6)
Tedavi sonrası BT, n, (%)		
TY	0 (% 0)	18 (% 47,3)
KY+SH	4 (% 100)	20 (% 52,6)

Tablo 2. Tedavi sonrası PET ile interim PET ve BT'ye göre yanıt değerlendirmesi arasındaki ilişki

	Tedavi sonrası PET pozitif N:8	Tedavi sonrası PET negatif N:34
İnterim PET, n, (%)		
Pozitif	4 (% 50)	0 (% 0)
Negatif	4 (% 50)	34 (% 50)
Tedavi ortası BT, n, (%)		
TY	0 (% 0)	15 (% 44,1)
KY+SH	8 (% 100)	19 (% 55,9)
Tedavi sonrası BT, N, (%)		
TY	0 (% 0)	18 (% 52,9)
KY+SH	8 (% 100)	16 (% 47,1)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-61

Referans Numarası: 589

MULTİPL MYELOMDA PET/BT TUTULUMU İLE KEMİK İLİĞİ CD38,CD138 İFADELENME ORANI VE HEMATOLOJİK PARAMETRELER ARASI İLİŞKİSİ

Arzu Cengiz¹, Hayri Üstün Arda², Firuzan Kaçar Doger³, İrfan Yavaşoğlu², Yakup Yürekli¹, Ali Zahit Bolaman²

¹Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Aydın

³Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın

Amaç: Multipl myelom hastalarında ¹⁸F fluorodeoksiglukoz (F-18 FDG) tutulumu ile kemik iliğin plazma hücrelerinde CD38, CD 138 ifadenme oranı ve diğer klinik göstergeler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Mart 2013 ile aralık 2016 yılları arasında yeni tanı konulan, tedavi öncesinde bilgisayarlı tomografi ile kombine pozitron emisyon tomografi (PET/CT), hematolojik ve biyokimyasal testler ve kemik iliği biyopsisi yapılan hastaları geriye dönük olarak inceledik. Romatizmal veya kanser hastalığı hikayesi olanlar çalışmadan çıkarıldı. Hematolojik ve biyokimyasal testlerden hemoglobin (hb), hematokrit (hct), C reaktif protein (CRP), beta 2-mikroglobulin (β₂M), kreatinin (Cr), albumin, kalsiyum (Ca), laktat dehidrogenaz (LDH), sedimentasyon düzeyleri değerlendirildi. Kemik iliğinde plazma hücre ve immunhistokimya ile CD38 ve CD138 boyanma oranına bakıldı. 18F-FDG PET/CT ile semikantitatif değerlendirilmede yarı otomatik görüntü kaydı yazılım paketi ile sağ proksimal femur, sağ ön ve arka ilyak krest ortanca standart tutulum oranı (mSUV) kaydedildi. Kemik iliğinin mSUV ve CD38, CD138 ifade eden myeloma hücreleri ve klinik parametreler Spearman bağlılık testi ile analiz edildi. P değerleri <0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 42 hastada, ortanca yaş 64.4 (43-83) ve hastaların 22'i (%48) erkek idi. Myelom tipi hastaların %45'ni IgGκ45%, %21'ni IgGλ, %7'ni IgAκ, %10'ni IgAλ ve %17'ni de diğer myeloma tipleri oluştuyordu. Otuziki hasta (%76) evre 3 (Salmon Durie) idi. Kemik iliği FDG tutulumu ile plazma hücre oranı ve CD38, CD138 ifadenmesi arasında anlamlı bir ilişki var idi (r=0.403, r=0.309 ve r=0.409). Ayrıca kemik iliği FDG tutulumu ile serum beta-2-mikroglobulin ve CRP düzeyi arasında pozitif bir ilişki mevcuttu (r=0.676 and r=0.541). Kemik iliği mSUV ile hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında negatif ilişki bulundu (r=-0.377 and r=-0.368). Kemik iliği FDG tutulumu ile diğer hematolojik parametreler arasında bir ilişki mevcut değildi.

Sonuç: Myelom hastalarında FDG tutulum artışı ile kemik iliğindeki plazma hücrelerinin CD 38, CD 138 ifadenmesi ile anlamlı bir ilişki ve serum serum beta-2 mikroglobulin ve CRP düzeyi artışı ile pozitif bir ilişki bulundu. Multipl myelom hastalarında PET/BT evrelendirmeye ilave olarak plazma hücre oranını da gösterebilir. Myeloma da PET/BT ile kemik iliği ilişkisi için daha geniş çalışmalar yapılması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Myelom, PET-BT, CD38, CD138, klinik parametreler

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

TP-62

Referans Numarası: 362

YENİDOĞANDA MİKROSİTİK ANEMİNİN NADİR BİR NEDENİ: SİDEROBLASTİK ANEMİ

Tekin Aksu¹, Neşe Yaralı¹, Neslihan Karakurt², Melek Işık¹, Namık Yaşar Özbek¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eah, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eah, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

Amaç: Yenidoğan veya erken çocukluk döneminde mikrositik anemi ile başvuran çocuklarda, mikrositozun sık nedenleri dışlandıktan sonra konjenital sideroblastik anemiler (SA) düşünülmelidir. Burada yenidoğan döneminde sendromik olmayan konjenital SA tanısı alan ikisi kardeş, 3 vaka bildirildi.

Bulgular: 3 yaş, E hasta, 45 günlükken uzamış sarılık nedeniyle doktora başvurduğunda hemoglobin değeri 5.6 g/dl saptanarak kliniğimize sevk edilen hastanın fizik muayenesi, skleralarda iktar dışında normaldi. Laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de özetlendi. Periferik yayma da hipokromi ve mikrositoz gözlemlendi. 4 aylıkken yapılan kemik iliği aspirasyonunda ring sideroblast izlenmedi. Alfa ve beta globin gen analizinde mutasyon saptanmadı. Transfüzyon ihtiyacı 45 günlükken başladı, yılda 12-14 kez ve toplam 32 kez transfüze edildi. Ferritin değerinin 1700 mg/dl ulaşmasıyla, deferasirox tedavisi başlandı. 2 yaş 6 aylıkken tekrar edilen kemik iliği değerlendirmesinde eritroid seride hiperplazi ve ring sideroblastlar görüldü. Hastaya ALAS2 geninin DNA moleküler analizi sonucunda c.1231C>T,R411C mutasyonu gösterilerek X-linked sideroblastik anemi tanısı kondu. Probandın kalıtım paterni de-novo mutasyon olarak gösterildi. 6 aydır piridoksin tedavisi altında hemoglobin değeri 7.5-8.4gr/dl arasında transfüzyon ihtiyacı olmadan seyretmektedir (Tablo 1).

4 yaş 6 ay, E hasta, 15 günlükken sarılık ve solukluk nedeniyle Suriye'de doktora başvurduğunda anemisinin saptandığı, Diamond-Blackfan anemisi düşünülerek 6 aylıkken ve 2 yaşında iki kez steroid tedavisinin denendiği ve fayda görmediği öğrenildi. Hastanın fizik muayene bulguları normaldi. Laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de özetlendi. Periferik yayma da hipokromi ve mikrositoz gözlemlendi. Alfa ve beta globin gen analizinde

mutasyon saptanmadı. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda eritroid seride hiperaktivite ve ring sideroblastlara rastlanıldı. Hastaya piridoksin tedavisi başlandı ancak fayda sağlanamadı. İlk transfüzyon ihtiyacı 30 günlükken başladı, yılda 12-14 kez, toplam 50 kez transfüze edildi. Ferritin değerinin >1000 mg/dl olması nedeniyle deferasirox tedavisi başlandı.

9 ay, K hasta, Suriye, 18 günlükken boyunda şişlik nedeniyle doktora başvurduğunda anemisi saptandı. Hastanın fizik muayenesi normaldi. Laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de özetlendi. Periferik yayma da hipokromi ve mikrositoz gözlemlendi. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda ring sideroblastlara rastlanıldı. Hastaya piridoksin tedavisi başlandı ancak fayda sağlanamadı. İlk transfüzyon ihtiyacı 18 günlükken başladı ve halen 3-4 hafta aralıklarla devam etmektedir.

Hasta 2 ve 3 kardeş olup her ikisinin de SLC25A38 geninin DNA moleküler analizi sonucunda c.559C>T, p. Arg187Stop (daha önce tanımlanmamış) homozigot mutasyonu gösterilerek sideroblastik anemi tanısı kondu. Probandın kalıtım paterni otozomal resesif mutasyon olarak gösterildi.

Sonuç: Konjenital SA tanısına aneminin özelliği, klinik bulguların ortaya çıkış yaşı, eşlik eden sendromik özellikler ve moleküler genetik tanı ile gidilebilir. Tüm SA tiplerinin ön tanısı için yegane özellik kemik iliği aspirasyon yaymasındaki ring sideroblastlardır. Ancak, burada sunulan ilk vakada olduğu gibi ring sideroblasta rastlanamayabilir, bu durum konjenital SA tanısını dışlamaz ve tekrarlayan kemik iliği değerlendirmelerinde ring sideroblastlar gözlemlenebilir. Sendromik olmayan SA tedavisinde piridoksinin 1/3 oranındaki hastada etkili olduğu bildirilmektedir. Vakalarımızda XLSA tanılı hastada piridoksinin faydası görülürken otozomal resesif geçişli SA tanılı iki kardeş hastada ise faydası görülmedi. Halen yaşı küçük olan hasta dışındaki diğer iki hastada demir yüklenmesi ortaya çıkması, bu hastalarda demir yüklenmesinin takibi ve gerekli şelasyon tedavisi ihtiyacını ortaya koymaktadır. Sonuç olarak yenidoğan veya erken bebeklik döneminde başvuran mikrositik anemili çocuklarda demir eksikliği ve talasemi dışlandıktan sonra konjenital SA'ler açısından hasta değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: yenidoğan anemi; konjenital sideroblastik anemi; piridoksin

Tablo 1. Vakaların tanı anı, izlem ve/veya tedavi altındaki hemogram değerleri.

	Hb g/dl	MCV fl	RBC 10 ⁶ /µl	RDW %
Hasta 1	5.9	67.8	2.7	31.6
Hasta 1 (Piridoksin tedavisi ile)	8.4	61.1	4.37	23.9
Hasta 2	7.1	79.6	2.51	12.8
Hasta 3	4.5	57.3	2	35.4

■ Koagülasyon ve Fibrinolitik Bozuklukları

TP-63

Referans Numarası: 100

ATİPİK HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANISI VE TEDAVİSİNE YANIT; ESOĞU DENEYİMİ

Neslihan Andıç¹, Gökhan Temiz², Hava Üsküdar Teke¹, Tuba Bulduk¹, Eren Gündüz¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Giriş: Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), kompleman sisteminin kontrolünde rol oynayan regülatör proteinlerin eksikliği sonucu kompleman yolğunun kontrolsüz aktivasyonu ile karakterizedir. Sıklığı erişkinde milyonda 1-2 olarak bildirilmektedir.

Metod: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde takipli eculizumab tedavisi alan 6 hastanın dosya kayıtları incelenmiştir. Kreatinin cevabı eGFR 60 ml/dk üzerine çıkması, trombosit cevabı sayımın 100x10⁹/L üzerine çıkması, LDH cevabı ise laboratuvar normallerine gelmesi olarak tanımlandı.

Sonuçlar: Tüm olgular, coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni, periferik yaymada eritrositlerde fragmentasyon, kreatinin yüksekliği tablosu ile başvurmuştur. Hiç bir hastada nörolojik bulgu saptanmamıştır. Tümüne başlangıçta plazmaferез uygulanmış ve tümünde ADAMTS 13 aktivitesi normal çıkmıştır. Hiç bir hastaya genetik mutasyon çalışılmamıştır. Hastaların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. ADAMTS 13 sonucu çıkana kadar uyguladığımız günlük plazmaferез tedavisi ile 6 ila 7 günde trombosit sayımlarında düzelleme olduğunu gördük. 4.6. hastalarda

trombosit sayımları normal sınırlara geldi. 1.ve 2. Hastalarda ise 80-90 X10⁹/L aralığına yükseldi. 3. Hastanın da ilk atağında plazmaferrez ile trombosit sayımı normale geldi. ADAMTS 13 bu vakada ilk atakta plazma infüzyonu sonrası çalışıldığı için güvenilir bulunmamış ve bu nedenle vaka yanlış olarak TTP tanısı almıştı. İkinci atakta plazmaferrez yapılmadan Eculizumab başlandı. Bu olguda trombosit cevabı gecikti. Olgularda plazmaferrez sonrası hemoliz azalmakla beraber devam etti. Bu nedenle LDH değerlerinde de kısmi bir düşüş olsa da tam düzelme olmadı. Böbrek fonksiyonlarında plazmaferrez sonrası belirgin düzelme olmadı. Kreatinin cevabı ancak eculizumab tedavisi sonrası elde edilebildi. Birinci olgu da ANA ve cANCA sonucu pozitif geldiği için pulse steroid ve endoksan tedavisi uygulandı. Bu tedaviye ve uygulanan plazmaferrez tedavilerine cevap alınmayınca eculizumab tedavisi antibiyotik altında başlandı ancak hasta ikinci haftalık dozundan sonra ex oldu. Bu nedenle yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. Beşinci olgu ise öncesinde mide Ca nedeniyle opere olmuş ve splenektomi yapılmış bir erkek hastaydı. Hasta dış merkeze MAHA, trombositopeni ve böbrek yetmezliği tablosu ile başvurmuş. Başvurduğu merkezde kendisine steroid başlanmıştı. ADAMTS 13 sonucu normal geldiği için hiç plazmaferrez uygulanmadı. Hastanın hemolizi ve trombositopenisi kendiliğinden düzeldi ancak diyaliz bağımlılığı devam etti. Hastanın alınan böbrek biyopsi sonucu trombotik mikroangiopatiye bağlı değişiklikler olarak raporlandı. Buna yol açacak malignite nüksü, enfeksiyon, otoimmün hastalık saptanmadığından hastaya aHÜS tanısı ile eculizumab başlandı. 3 aylık tedavi ardından böbrek fonksiyonlarında düzelme olmadığından tedavisi kesildi. Halen diyaliz hastası olarak izlenmektedir.

Tartışma: Kompleman ilişkili HÜS (aHÜS) hastalarının yarısı plazma değişimi tedavisine cevap vermektedir. Ancak plazma tedavisi kesilmesi sonrası nüks görülebilmektedir. Böbrek fonksiyonlarında kalıcı renal hasar oluşmasını önlemek için günümüzde önerilen tedavi eculizumab kullanılmasıdır. Klinik olarak TTP-aHÜS ayırıcı tanısı başta yapılamayan hastalarda plazma tedavisi ile MAHA ve trombositopenide düzelme kaydedilirken böbrek fonksiyonlarının bozuk kalmasının aHÜS hastalarının tipik bir özelliği olduğunu düşünüyoruz. ADAMTS13 tetkiki için örnek alınmadan plazmaferrez başlanması, plazmaferreze de yanıt alma ihtimali nedeniyle, bizim hastamızda olduğu gibi sonrasında tanıda gecikmeye neden olabilir. aHÜS, çocuk ve gençlerin hastalığı gibi düşünülse de 84 yaşındaki hastamızda da tipik bir klinik ve tedaviye çok iyi yanıt mevcuttu. aHÜS ile ilgili en önemli sorun, tanı koydurucu bir klinik bir parametre olmamasıdır. Ülkemizde de genetik mutasyonlar yaygın olarak bakılabildiği zaman hastaların takibindeki güçlükler büyük ölçüde aşılabacaktır.

Anahtar kelimeler: atipik hemolitik üremik sendrom, eculizumab

Olgu no	yaş	cinsiyet	Başvurusu sırasındaki değerler				Başvurudan eculizumab başlanmasına kadarki süre	Eculizumab başlanmasından sonra cevap elde edilme süreleri			Eculizumab kullanımı süresi
			Hgb (gr/dl)	Plt (x10 ⁹ /L)	Ldh U/L	Kreatinin mg/dl		Kreatinin cevabı	LDH cevabı	Trombosit cevabı	
1	84	kadın	8.1	32	315	7.5	48 gün	Dy*	Dy*	Dy*	14 gün
2	24	erkek	9	45	997	5	19 gün		80gün	2 gün	5 ay
3	34	kadın	8.3	45	2450	3	90 gün	5 ay	4. ay 23 gün	46 gün	2 yıl 3 ay
4	40	kadın	10.3	24	2132	6.1	18 gün	16 gün	41 gün	0 gün*	1 yıl 8 ay
5	62	erkek	10	226	1084	8.4	143 gün	yok	0 gün	0 gün*	3 ay
6	86	Kadın	7.8	35	1328	6.5	16 gün	28 gün	Tam cevap yok	0 gün*	2 ay

* Tedavi başlandığında trombosit sayımı normaldi; * Değerlendirme yapılmadı

■ Kronik Lenfositör Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-64

Referans Numarası: 562

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ TANILI 19 HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ:EGE ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

Eren Arslan Davulcu¹, Hale Bülbül¹, Fatoş Dilan Köseoğlu¹, Yusuf Ulusoy¹, Nur Akad Soyer¹, Derya Demir², Nazan Özsan², Mine Hekimgil², Serra Kamer³, Fahri Şahin¹, Mahmut Töbü¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Amaç: Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH) genellikle çocukluk çağında karşımıza çıkan nadir idiyopatik bir hastalıktır. Langerhans hücreleri adını alan, dendritik antijen sunan histiositlerin anormal çoğalması sonucu oluşur. Klinik bulgular tek bir lezyondan yaygın hastalığa kadar gelişebilir.

Gereç ve yöntem: Ege Üniversitesi Hastanesinde 2000-2017 yılları arasında tanı alan LHH'li hastaları geriye dönük inceledik. Tüm hastalara tüm vücut kemik grafisi yada kemik sintigrafisi, karın ve akciğer bilgisayarlı tomografisi, kranyal manyetik rezonans görüntülemesi ve bazı hastalara pozitron emiyon tomografisi çekildi. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi muhtemel kemik iliği infiltrasyonunu araştırmak adına tüm hastalara yapıldı.

Bulgular: Hastanemizde 19 adet erişkin yaş LHH hastasına tanı konulmuş ve takibi yapılmıştır. Ortalama yaş 45.8 ve hastaların 13 tanesi erkek olarak tespit edildi. Hastalar, tek lezyon ve çok lezyonu olanlar şeklinde 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Hasta özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tek lezyonu olan hastaların hepsi cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Çok lezyonu olan 9 hastanın 7'si 6'şar kür kladrinin almıştır. Kladrinin almayan ve akciğerde millier lezyonu olan hastaya sistemik steroid tedavisi verilmiştir. Cilt ve tiroid tutulumu olan diğer hasta ise eşlik eden tiroid papiller karsinomu nedeniyle sadece radyoaktif iyot tedavisi almıştır. Bütün hastalarımız hayattadır ve remisyonda izlenmektedir.

Sonuç: LHH geniş klinik yelpazesi olan bir hastalıktır. Uygun tedavi yönetimi belirleyebilmek için sistemik tutulum olup olmadığı iyi araştırılmalıdır. Etkili küratif tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için daha fazla sayıda hastayı içeren geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Langerhans hücreli histiositoz, kladrinin, radyoterapi, cerrahi

Tablo 1. Hastaların özellikleri

	Tek lezyon		Çok lezyon	
Hasta sayısı	10		9	
Erkek/kadın	7/3		6/3	
Ortalama yaş (yıl)	46		45.7	
Tutulum yeri (Hasta sayısı)	Kemik (7), kulak (1), akciğer (1), tiroid (1)		Milier akciğer (1), skapula-vertebra-iliak kemik (1), cilt-akciğer-beyin (1), tiroid-diş eti (1), cilt-diş eti (1), parietal kemik-akciğer (1), mandibula-temporoparietal kemik (1), parietal kemik-femur-cilt (1), femur-kosta (1)	

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-65

Referans Numarası: 367

RELAPS / REFRAKTER HODGKİN LENFOMA OLGULARINDA OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ TEDAVİSİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aliye Serpil Sarıfakioğulları¹, Salih Sertaç Durusoy¹, Handan Haydaroğlu Şahin¹, Mustafa Pehlivan²

¹Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Hastanesi, Hematoloji B.d

²Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Hastanesi, Hematoloji B.d, Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Ototolog Periferik Kök Hücre transplantasyonu (OPKHT) relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma'da (HL) başlıca tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Temmuz 2010- Temmuz 2017 tarihleri arasında OPKHT uygulanan 34 HL hastasının sonuçları sunulmuştur.

Sonuçlar: Relaps/Refrakter HL tanısı ile OPKHT yapılan 34 hastanın 18'i (%53) erkek, 16'sı (%47) kadın olup tanı anındaki ortalama yaş 40 (18-72) dir. Tanı ile uygulama arasındaki medyan süre 13 (3.3-49.2) aydır. Tanıdaki histolojik alt tiplerin dağılımı, 2 nodüler lenfosit predominant (%6); 19 nodüler sklerozan (%56); 7 mikst sellüler (%20); 5 lenfositten fakir (%15); 1 lenfositten zengin (%3) idi. Uluslararası prognostik skorlamaya (IPS) göre; 12 hasta düşük (%35), 14 hasta orta (%41), 8 hasta yüksek (%24) riskli grupta yer aldı. Hastaların 9'u tanı anında evre I-II (%26), 25'i evre III-IV'tü (%74). 6 hastada Kemik İliği (Kİ) tutulumu, 3 hastada Bulky kitle saptandı. Relaps / refrakter olan hastaların 24'üne sisleptin bazlı (%71), 10'una gemcitabin bazlı (%29) kurtarma tedavisi ile remisyon elde edilmiştir. Mobilizasyon rejimi olarak 24 hastada sisleptin bazlı +G-CSF, 10 hastada gemcitabin bazlı +G-CSF rejimi kullanılmış olup, medyan 1 (1-2) aferez ile toplanan medyan 8 (3.2-11) x 10⁶CD34/kg CD34 (+) hücre içeren ürünler hazırlama rejiminden (24 BEAM, 5 Mito/Mel, 5 BuEtoCyc) sonra infüze edilmiştir. Uygulama sırasında 24 hasta ikinci tam remisyonunda, 10 hasta üçüncü tam remisyonunda idi. Medyan 9. günde (7-20) nötrofil engraftmanı, 11. günde (9-21) trombosit engraftmanı gerçekleşti. Hastaların 23'ünde (%68) febril nötropenik atak saptandı. Medyan 34,2 (3-95) aylık takip süresince 10 hastada relaps gelişmiş 6 hasta progresif hastalık ile kaybedilmiştir. Halen 24'ü tam remisyonunda olmak üzere 28 hasta yaşamaktadır. 7 yılda beklenen total sağkalım oranı % 78, hastalıksız sağkalım oranı ise % 65'dir. OPKHT sonrası sağkalımı etkileyen klinik bir risk faktörü saptanmamıştır.

Tartışma: Sonuçlarımız; otolog kök hücre nakli relaps/refrakter HL hastalarında düşük transplant ilişkili mortalite riski ve uzun sağkalım avantajı ile önemli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: HL, OKIT, Relaps/Refrakter HL

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-66

Referans Numarası: 250

RELAPS/REFRAKTER AGRESİF LENFOMADA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YERİ VAR MI? TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mutlu Arat², Deniz Gören Şahin¹, Nurcan Özçelik², Burcu Kurt², Serkan Güvenç³, Fahmi Hindilerden⁴, Hasan Sami Göksoy³, Reyhan Küçükaya¹, Emine Tülay Özçelik²

¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

²Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul

³Yeniüçyüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

⁴Bakırköy, Dr Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Relaps veya refrakter Hodgkin (HL) ve Hodgkin dışı lenfomaların (NHL) tedavisinde otolog periferik kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi (OPKHT) uzun yıllardır başarı ile kullanılmakta olup, günümüzde standart tedavide bir seçenek olarak kendine yer edinmiştir. Bununla birlikte allojenik naklin de NHL'lardaki kütatif rolü yaklaşık iki dekattır bilinmektedir. Ancak allojenik nakil ile transplant ilişkili mortalitenin yüksek olması, maliyet ve verici bulmadaki zorluklar nedeniyle, bu tedavi daha ziyade kemoterapiye dirençli veya otolog nakil sonrası relaps/refrakter olgularda düşünülen bir seçenek olarak kalmıştır. Merkezimizde yapılan bu geriye dönük araştırmada, allojenik nakil yapılan relaps/refrakter lenfoma olgularımıza ait klinik sonuçlar değerlendirilmiştir.

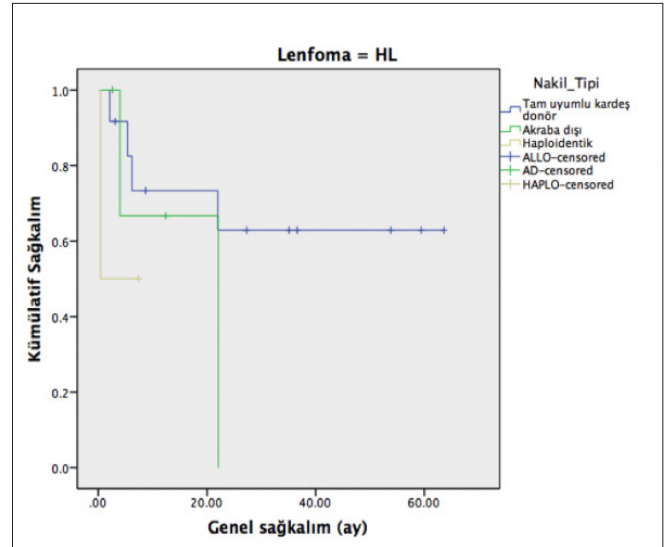
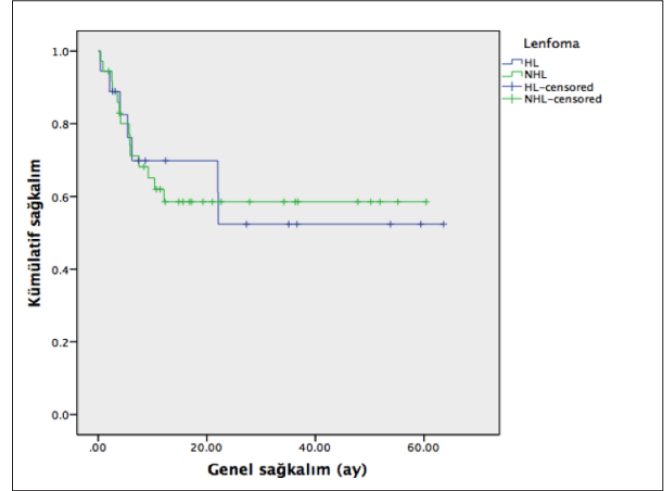
Gereç-yöntem: Bu çalışmaya 2011-2017 yılları arasında Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Merkezinde allojenik nakil yapılmış toplam 55 relaps/refrakter lenfoma (19 HL, 36 NHL) olgusu dahil edilmiştir. Tüm hastaların demografik özellikleri analiz edilmiş, yine nakil sonrası takiplerinde 100 günü tamamlamış olan 19 HL (%35,8) ve 34 NHL (%64,2), toplam 53 hasta sağkalım analizi için uygun bulunmuştur.

Bulgular: Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. HL ve NHL olgularının ortalama yaşları sırasıyla 37,6±10,5 ve 41,7±12,8 yıl idi. Nakil tipine göre yaş dağılımında bir farklılık olmadığı izlendi. Tüm hastaların %61,8'i iki nakil yapılan hastalardı. TC Sağlık Bakanlığı allojenik nakil endikasyon listeleri ile korele bir şekilde; NHL hastalarından 19 (%54,2) olguya allojenik nakil öncesi otolog nakil yapıldığı, 17 (%45,8) olgunun ise primer refrakter hastalık nedeniyle allojenik nakil endikasyonu aldıkları görüldü. Hodgkin lenfoma olgularında ise 3 primer refrakter hasta haricinde yine allojenik naklin 2. nakil (post-otolog) olduğu izlenmiştir. Hazırlık rejimi olarak 43 (%78,1) hastaya miyeloablative, 12 (%21,9) hastaya ise non-miyeloablative rejimlerin kullanıldığı görüldü. Hastaların verici tiplerine göre kümülatif sağ kalım yüzdeleri Tablo 2'de sunulmuştur. Genel

sağkalım açısından HL ve NHL hastaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Şekil 1). Yine, Kaplan-Meier sağkalım eğrilerinde izleneceği gibi, verici tipine göre (Şekil 2'de HL olguları ve Şekil 3'de NHL olguları temsil edilmiştir) sağkalım eğrileri arasında log-rank analizi ile istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir (p>0,05).

Sonuç: Verilerimiz doğrultusunda ülkemizdeki merkezlerin lenfoma tanı ve tedavisi sonrası Sağlık Bakanlığı endikasyon listeleri doğrultusunda hastaların allojenik nakil adayı olabileceğini akıldta tutmaları ve endikasyonu olanları zaman kaybetmeksizin özellikle alternatif verici deneyimi de olan merkezlere yönlendirmelerini öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, Refrakter lenfoma,



ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MULTİPLE MYELOM ELOTUZUMAB VE İMMÜNMODULATUAR İLAÇ TEDAVİ DENEYİMİ

Zehra Karaman¹, Uğur Şahin², Mustafa Merter², Mehmet Gündüz², Mehmet Özen², Meral Bektaş²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

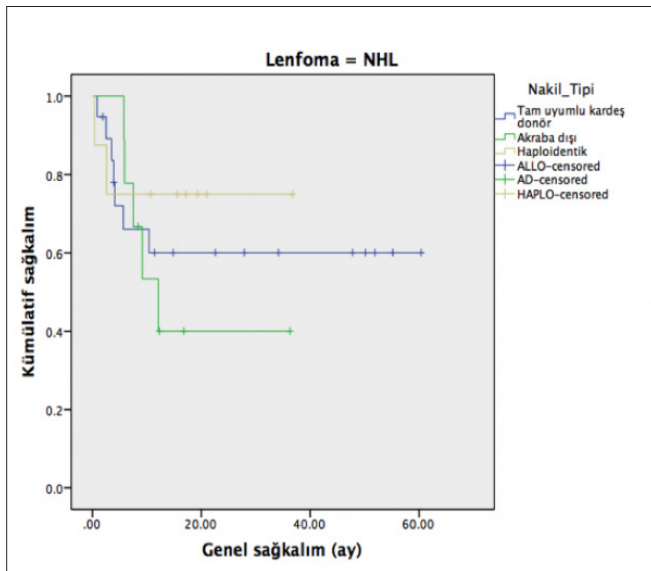
Amaç: Multiple myelom(MM) tedavisinde yüksek doz kemoterapi,otolog periferikkökhücrenakli(OPKHN),immünmodülatörilaçlar(iMiD),proteozom inhibitörleri yıllardır kullanılmaktadır.Bu tedavilere rağmen relaps refrakter MM kullanılabilecek yeni basamak hedefe yönelik tedavi seçeneği olarak monoklonal antikolar geliştirilmiştir.^{1,2,3}Elotuzumab, signaling lymphocytic activation molecule family member7(SLAMF7) hedef alan bir insan monoklonal antikorudur.SLAMF7,NK hücreleri ve malign plazma hücreleri yüzeyinde yer alan adhezyon işlevlerinde rol alan bir yüzey antijenidir. Elotuzumab SLAMF7'yi hedef alarak 1)Antikor aracılı hücrel sitotoksiste 2)NK hücre aracılı sitotoksiste ile malign plazma hücreleri ölümüne ve 3) MM hücreleri ve kemik iliği kök hücreleri arasındaki bağlantıyı engelleyerek konvansiyonel terapilere karşı olan direncin geri döndürülmesine aracılık eder.^{4,5,6,7}Elotuzumab yapılan klinik araştırmalar sonucunda Kasım 2015'te Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1 ya da 3 tedaviye refrakter MM için onay almıştır. ^{6,7,8} Bu çalışmada, Eylül 2012–Ağustos 2017 arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi(AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı'nda elotuzumab alan hastaların klinik özelliklerini, yanıt durumlarını, ilerlemesiz yaşam(PFS),tüm yaşam(OS) ve yan etki profillerini araştırmayı amaçladık.

Hasta-tedavi: Çalışma retrospektif olarak tasarlandı.Eylül 2012–Ağustos 2017 arasında AÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda elotuzumab tedavisi alan olgular dahil edildi.Elotuzumab 10 mg/kg dozunda 2 ay haftada bir, daha sonra 4 ay 15 günde bir takiben nüks kadar ayda bir 2-4 saatlik infüzyon şeklinde; Lenalidomid veya Pomalidomid standart uygulama ile 28 günlük döngülerinin 21 gününde uygulandı. Hastaların demografik bilgileri,evresi,tanı tarihi,indüksiyon tedavileri,OPKHN tarihi, elotuzumab öncesi aldığı seri sayısı,elotuzumab kür sayısı ve yanıt durumu,hastaneye yatış ve yan etki profili; hasta dosyalarından ve Avicenna Hastane Bilgi Sisteminde kaydedildi.Yanıt International Myelom Çalışma Grubu kriterlerine göre tam yanıt(TY), çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY), kısmi yanıt(KY),ilerleyici hastalık(IH) olarak değerlendirildi.

Bulgular: Eylül 2012–Ağustos 2017 arasında klinik çalışma(ELOQUENT-1 ve -2) kapsamında 8 olgu ile erken erişim programında olan 4 olgu olmak üzere elotuzumab alan 12 hasta dahil edildi.4'ü pomalidomide-deksametazon, 8'i revlimide-deksametazon ile kombine olarak almıştı.Yanıt en az 2 kür tedavi almış olan 11 olgudan ÇİKY(6 olgu), KY(1 olgu), İH(4 olgu) olarak görülmüş,elotuzumabın kendisinin de IgG kappa yapısında olması nedeniyle bazı olgularda TY kanıtlanamamıştır. 1 kür alan bir hastada yanıt değerlendirme yapılmamıştır.Yeni tanı 2 hasta ilk seri tedavi olarak elotuzumab almış,ÇİKY (n:2); nüks 10 olgunun ÇİKY(n:4), KY(n:1) ve İH(n:4) olarak gözlenmiştir. Yanıt oranları %100 (ELOQUENT-1);%66 (ELOQUENT-2) ve %33 (erken erişim-pomalidomide) olarak özetlenebilir.Diğer çalışmalarda sık bildirilen lenfopeni yan etkisi tüm hastalarda gelişmiş,diğer yan etkiler ishal(n:3) ve sık enfeksiyon(n:4) izlenmiş.1 olgu CMV pnömonisi,başka bir olgu Guillain Barre sendromu geliştiği için çalışma dışı bırakılmış. Trombositopenik olduğu bildirilen 1 olguda alveoler hemoraji gelişmiştir. Tedavisi sürmekte iken 4 hastada ölüm gerçekleşmiş,3 olgu progresyon ile tedavinin 2, 3 ve 7. aylarında, 1 olgu sepsis nedeni ile tedavinin 12.ayında ölmüştür.1 olgu tedavinin 6.ayında kolon perforasyonu nedeni ile ara verilip tekrar başlanması sonrası 15.ayında ÇİKY iken, kolostomi kapatılması sonrası ölmüştür.

Sonuç: Elotuzumab iMiD kombinasyonu kolaylıkla tolere edilebilen yeni tanı,çoğul nüslü hastalarda bile yüksek oranda ÇİKY sağlayabilen bir tedavi yaklaşımıdır.Beş yılı aşkın kullanıma rağmen direnç gelişmemesi ve kolay tolere edilmesi önemli özellikleridir.Pomalidomide ile kombinasyonu kullanan 4 hastanın verileri insani amaçlı ilaca erken erişim programına ait veriler olması nedeni ile faz çalışması verilerini yansıtamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: multiple myelom, elotuzumab, immünmodülatör ilaç



Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Hodgkin Lenfoma (n=19)	Hodgkin dışı lenfoma (n=36)
Yaş (SD) (yıl)	37.6 (±10.5)	41.7 (±12.8)
Cinsiyet (E/K)	9/10	27/9
Lenfoma alt tipi	11 Nodüler sklerozan, 5 Mikst selüler, 3 Lenfositik fakir tip	11 olgu DBBHL, 6 olgu Foliküler Lenfoma, 5 olgu Mantle cell lenfoma, 5 olgu PTHL,NOS, 3 olgu T lenfoblastik lenfoma, 2 Primer mediastinal B hc lenfoma, 4 olgu diğer
Nakil tipi	13 tam uyumlu kardeş nakil, 4 akraba dışı nakil, 2 haploidentik nakil	19 tam uyumlu kardeş nakil, 9 akraba dışı nakil, 8 haploidentik nakil
Karnovsky skoru	81.8 (9.8)	84.3 (11.9)
Allo öncesi OPKHN	16 hasta (%84.2)	19 hasta (%54.3)
TRM 100	%100	%93
Hazırlık rejimi (İY/MA)	8/11	2/34
Ortanca takip süresi (ay)	19.6	18.4

Tablo 2. Relaps refrakter lenfoma olgularında verici tipine göre sağkalım yüzdeleri

	Hodgkin Lenfoma (n=19)			Hodgkin dışı Lenfoma (n=36)		
Verici tipi	Tam uyumlu kardeş	Akraba dışı	Haploidentik	Tam uyumlu kardeş	Akraba dışı	Haploidentik
Toplam/ex (n)	12/4 (%66.7)	4/2 (%50)	2/1 (%50)	19/7 (%63.7)	9/5 (%44.4)	8/2 (%75)
Toplam Sağkalım (%)						

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, evreleri ve sonlanımları

Yaş: ortalanca (dağılım)	64 (43-85)
Cinsiyet: Kadın / Erkek	6 (%50) / 6 (%50)
iMüDler: Pomalidomide / Revlimide	4 (%33,3) / 8 (%66,7)
M protein: IgA Lambda / IgG Kappa / IgG Lambda	1 (%8,3) / 6 (%50) / 5 (%41,6)
ISS: I / II / III	3 (%25) / 6 (%50) / 3 (%25)
Elo Öncesi Ortanca Line Sayısı	3 (0 - 7)
OPKHN: 0 / 1 / 2	3 (%25) / 6 (%50) / 3 (%25)
İndüksiyon KT: Yeni tanı / VAD / Cy-Dex / MP	2 (%16,6) / 7 (%58) / 2 (%16,6) / 1 (%8,3)
Elotuzumab Kür Sayısı	10 (1 - 61)
Elo Yanıt: ÇIKY/KY/İH	6 (%50)/1(%8,3)/4(%33,3)
İlerlemesiz yaşam(ay)	9 (0 - 48)
Tüm yaşam (ay)	13,5 (1 - 59)
Ölüm(5 yıl)	5 (%41)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-68

Referans Numarası: 567

PRİMER SSS LENFOMA OLGULARI, ÜÜTF DENEYİMİ**Zafer Serenli Yeğen¹, Hilmi Erdem Gözden², Vildan Terzioğlu¹, Rıdvan Ali¹, Nermin Şen³, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkaş¹**¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı²Tc Sb Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomaları beyin parenkimi, gözler, kraniyal sinirler ve/veya meninksleri tutan agresif malign lenfomalardır. İntrakraniyal neoplazilerin %4'ünü oluştururlar. Burada, tedavisi üzerinde belirli konsensus bulunmayan bu hastalık ile ilgili olarak 5 yıllık gözlemimizle 16 primer SSS lenfoma tanılı hastamızı inceledik.

Bulgular: 2012-2017 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji polikliniğimize başvuran 16 primer SSS lenfoma tanılı hastamızın 9'u erkek ve 7'si kadın hasta olup tanı anı ortalanca yaş 59'du. En genel semptomlar baş ağrısı, denge bozukluğu, konuşma güçlüğü ve fokal defisitlerdi. B semptomları nadir olup, intraoküler tutulum izlenmedi. Tanı anında çekilen kraniyal MR bulguları Tablo1'de tanımlanmış olup hastalara ayrıca BOS incelemesi ve PET-CT ile değerlendirim yapıldı. (Tablo 2) Stereotaktik biyopsi ve 2 hastaya yapılan kitleye yönelik cerrahi sonrasında 14 (%88) hastaya DBBHL ve 2 (%12) hastaya lenfoblastik lenfoma tanıları konuldu. Bir hastaya düşük performans statüsü ve komorbid hastalıkları nedeniyle kitleye yönelik radyoterapi (RT) başlanması dışında diğer 15 (%94) hastaya yüksek doz (3.5 gr/m²) metotreksat başlandı. Altı hasta (%36) ek olarak vinkristin ve rituksimab tedavilerini de metotreksat tedavisine ek olarak aldılar. Bir hasta (%6) kemoterapi öncesi ve 11 hasta (%66) kemoterapi sonrası konsolidatif RT aldı. Yine 1 hastaya (%6) tedavi ile beraber intratekal tedavi uygulandı. Tedaviler sonrasında 8 hastada (%56) remisyon, 4 hastada (%24) progresse hastalık, 2 hastada stabil hastalık (%12) saptandı. İki hastada ise (%12) tedavi esnasında gelişen rejim ilişkili toksisite ve sepsise bağlı ex olduklarından yanıt değerlendirmesi yapılamadı. Bir hastada ortalama bir yıllık izlem sonrası nüks hastalık saptandı ve otolog nakil planı yapılan hasta nakile hazırlık rejimi esnasında toksisiteye bağlı ex oldu. Tedavi sonrası geçen süre ortalama 13.5 ay olup tedavi sonrası en uzun süreyle izlemde ve hayatta olan hasta izlemi 53 aydı. Değerlendirme sonunda 9 (%58) hasta ex ve 7 hasta (%42) hayat-taydı. (Tablo 3)

Sonuç: Primer SSS lenfomaları özgün klinik ve biyolojik özelliklere sahip, agresif seyirli ve tedavi sonrasında da tatmin edici sonlanmayan malign lenfomalardır. Hastalığın moleküler ve biyolojisi ile ilgili bilgiler kısıtlılığı nedeniyle yeni terapötik hedef ilaçlar da bulunmamaktadır. Aynı zamanda güncel tedaviler morbidite ve mortaliteye yol açan toksisitelere sahiptirler. Tedavi algoritması olarak yaş, komorbidite ve prognostik skorlama sonrasında genç ve fit hastalara yüksek doz metotreksat ve yüksek doz ara-C tedavisi, 70 yaş üstü olgulara yine metotreksat bazlı tedavi rejimleri ve fit olmayan hastalara RT +/- steroid tedavileri uygulanabilir. Kişiselleştirilmiş tedavi ile birlikte merkezin deneyimi tedavi sonuçlarına etki etmekte olup

tümör mekanizmalarının aydınlatılması ile yeni tedavilerin geliştirilmesi beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, primer santral sinir sistemi lenfoması

Tablo 1 Hasta karakteristikleri

HASTA NO	CİNSİYET	YAŞ	BASVURU ŞİKAYETİ	NÖROLOJİK MUAYENE	KRANIYAL MR
1	E	49	BAŞ AĞRISI, DENGESİZ KAYBI	FASİYAL HEMİPAREZİ	SOL LATERAL VENTRİKÜL KOMSULUĞUNDA 3. VENTRİKÜLE BASI YAPAN 2.5X2.5 CM KİTLE
2	E	41	BAŞ AĞRISI	SAG SANTRAL FASYAL PARALİZİ	SOL TALAMUSTA 17X17X22 MM KİTLE
3	K	70	KONUŞMA BOZUKLUĞU	MOTOR DİSFAZİ, SAG YÜZ YARIMINDA HEMİPAREZİ	SOL SİLİYAN FİSSÜR PROKSİMALİNDE 2X2 CM VE SOL CAPSULA İNTERNADA 3X2 CM KİTLE
4	E	48	KONUŞMA VE YÜRÜME BOZUKLUĞU	SAG HEMİPAREZİ	BİLATERAL SEREBRAL HEMİSPFERDE DAĞINIK EN BÜYÜĞÜ 25 X 20 MM MULTİPL KİTLELER
5	K	67	BAŞ AĞRISI	ÖZELLİK YOK	KORPUS KALLOSUMDA HER İKİ TARAFTA BİRER ADET 1 CM'LİK KİTLELER
6	K	63	BAŞ AĞRISI VE UNUTKANLIK	ÖZELLİK YOK	HER İKİ SEREBELLAR HEMİSPFERDE VENTRİKÜLER - SUPRAVENTRİKÜLER DÜZEYDE ÇOK SAYODA EN BÜYÜĞÜ 35X17 MM'LİK KİTLELER
7	E	59	BAŞ AĞRISI	ÖZELLİK YOK	SOL KONVEKSİTE DÜZEYİNDE FRONTOPARİYETAL 2.5 CM KİTLE
8	E	52	BAŞ DÖNMESİ, DENGESİZ KAYBI, NÖBET GEÇİRME	NİSTAGMUS	3. VENTRİKÜL VE HER İKİ LATERAL VENTRİKÜL DİLATE, 41X22 MM KİTLE
9	E	70	BİLİNCİ BUZANLIĞI, KONUŞMA BOZUKLUĞU	SAG HEMİPAREZİ	SOL FRONTAL LOB VE SOL TALAMİK DÜZEYDE 2.5 CM'LİK, SAG FRONTALDE 8 MM'LİK KİTLE
10	E	24	BAŞ AĞRISI	ÖZELLİK YOK	SOL LATERAL VENTRİKÜL TRİGONUN LATERALİNDE 39X31 MM, ANTERİOR HORN KOMSULUĞUNDA 22X19 MM KİTLE
11	E	53	DENGESİZ KAYBI	ÖZELLİK YOK	SAG FRONTAL KOLU TÜMÜYLE İÇİNE ALMIŞ SUBFALSİYAL HERNİASYONA VE SİFTE NEDEN OLAN 2 CM'LİK KİTLE
12	K	56	SAG GÖZDE KÜÇÜLME	SAG FRÜST HEMİPAREZİ	SOL TALAMUSTA SOL LATERAL VENTRİKÜL VE HORN BASI YAPAN SOLİTER KİTLE
13	K	69	BAŞ DÖNMESİ, DENGESİZ KAYBI	ÖZELLİK YOK	LATERAL VENTRİKÜL SÜPERİÖRÜNDE KORPUS KALLOSUM DÜZEYİNDE UZANIM GÖSTEREN 4X5 CM KİTLE
14	K	43	BAŞ AĞRISI	ATAKSİ, NİSTAGMUS	SAG SEREBELLAR BEYAZ CİVHER VERLEŞİMLİ 2.5 CM KİTLE
15	K	64	YORGUNLUK VE NEFES DARLIĞI	SOL HEMİPAREZİ	SAG SUPRAVENTRİKÜLER, PERİVENTRİKÜLER BEYAZ CİVHERDE VE BASAL GANGLİONLARDA VERLEŞİMLİ SAĞDAN SOLA SİFTE NEDEN OLMUŞ SOLİD LEZYON, TEMPORAL LOBDA DA SOLİD İKİNCİ LEZYON
16	E	62	ÇİFT GÖRME	SAĞDA FASYAL PARALİZİ, GAG REFLEKSİ HİPOAKTİF	PONSTA 2 CM KİTLE

Tablo 2 Tanı ve evreleme

HASTA NO	BIYOPSİ SONUCU- TANI	BOS TUTULUMU	TANI ÖNCESİ STEROİD KULLANIMI	PET-CT	WHOLE SPİNE MR	Kİ BIYOPSİ SONUCU	HIV STATÜSÜ
1	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
2	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
3	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
4	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
5	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
6	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
7	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
8	LENFOBLASTİK LENFOMA	VAR	YOK	EK TUTULUM YOK	SAKRAL TUTULUM	TUTULUM YOK	-
9	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
10	LENFOBLASTİK LENFOMA	VAR	VAR	-	-	TUTULUM YOK	-
11	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
12	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
13	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
14	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
15	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-
16	DBBHL	YOK	YOK	EK TUTULUM YOK	-	TUTULUM YOK	-

Tablo 3 Tedavi ve sonuçları

HASTA NO	KT	RT	LT. TEDAVİ	TEDAVİ SONU DEĞERLENDİRME	NÜKS DURUMU	TEDAVİ SONRASI GEÇEN SÜRE	HAYATTA/EXITUS
1	YÜKSEK DOZ MTX ¹	-	-	PROGRESE HASTALIK	-	3 AY	EX
2	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.	+	-	REMİSYON	-	5 AY	HAYATTA
3	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.+ RTX	+	-	STABİL HASTALIK	-	6 AY	EX
4	YÜKSEK DOZ MTX ¹	-	-	-	-	2 AY	EX
5	YÜKSEK DOZ MTX ¹	+	-	REMİSYON	-	36 AY	HAYATTA
6	YÜKSEK DOZ MTX ¹	-	-	STABİL HASTALIK	-	1 AY	EX
7	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + RTX	+	-	REMİSYON	+ 1. YIL	14 AY	EX
8	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.	+	+	REMİSYON	-	23 AY	HAYATTA
9	-	+	-	PROGRESE HASTALIK	-	2 AY	EX
10	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.	+	-	PROGRESE HASTALIK	-	7 AY	EX
11	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.+ RTX	+	-	REMİSYON	-	21 AY	HAYATTA
12	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + RTX	-	-	-	-	1 AY	EX
13	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.+ RTX	+	-	REMİSYON	-	21 AY	HAYATTA
14	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + VINC.	+	-	REMİSYON	-	53 AY	HAYATTA
15	YÜKSEK DOZ MTX ¹	+	-	REMİSYON	-	36 AY	HAYATTA
16	YÜKSEK DOZ MTX ¹ + RTX	+	-	PROGRESE HASTALIK	-	6 AY	EX

¹ 3.5 gr/m² metotreksat, 5 kurs

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT EKSİKLİĞİNİN İNDÜKSİYON SÜRECİNDEKİ ETKİLERİ

Volkan Köse¹, Özlem Arman Bilir¹, Abdurrahman Kara¹, Namık Yaşar Özbek¹, Hüsnüye Neşe Yaralı¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi T.c. Sağlık Bakanlığı Ankara Kamu Hastaneleri Birliği 2. Bölge Genel Sekreterliği Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında tanı sırasında sıklıkla transfüzyon desteği, enfeksiyon tedavisi, tümör yıkımı yüksek olan hastalarda metabolik sorunların düzeltilmesi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Kemoterapiye başlanması bu sorunları artırabileceği gibi myelosüpresyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, mukozal toksisite ve kanama gibi ek sorunlara da yol açabilir. Vitamin B12 ve folik asit hematopoezde son derece önemli iki vitamin olup eksiklikleri tedavi edilmediği takdirde pansitopeniye kadar gidebilen hematolojik bulgulara yol açabilmektedir. Bu çalışmada amacımız, akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastaların tanı sırasında vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin, indüksiyon kemoterapisi süresindeki hematolojik parametreler ve tedavi ilişkili morbidite ve mortaliteyi artıran enfeksiyon, kanama ve transfüzyon gibi komplikasyonlar ile indüksiyon sonu periferik kan ve kemik iliği üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Aralık 2013 ile Ekim 2016 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde yatan yeni tanı ALL hastaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu sürede toplam 134 hasta takibe alınmış, ancak hastanemizde tanı koyularak ALL IC-BFM 2009 protokolü uygulanan toplam 88 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı anındaki vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri, tanı anında, 15. gün ve 33. gün hemogram bulguları ve tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar (mukozit, kanama, febril nötropeni, ateşli gün sayısı), eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu gerekliliği geriye dönük olarak incelenerek kaydedildi. Hastalarımızdaki 33. gün remisyon durumu ile periferik kan yapılanması da değerlendirildi. Periferik kan yapılanması için mutlak nötrofil sayısı >1.000/mm³ ve trombosit >100.000/mm³ değerleri kabul edildi.

Bulgular: Vakaların başvuru sırasındaki median vitamin B12 düzeyi 213 pg/mL (58-1038 pg/mL), median folik asit düzeyi ise 4.78 ng/mL (1.09-21.08 ng/mL) olarak bulundu. İndüksiyon kemoterapisi öncesinde folik asit eksikliği 21 (%23) hastada, vitamin B12 eksikliği 40 (%45) hastada gözlemlendi. Hastaların vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin hematolojik parametreler üzerine etkisi incelendiğinde, tanı anında, 15. ve 33. günde median hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısının, vitamin B12 ve folik asit eksikliği olanlarla eksiklik olmayan olgular arasında fark bulunmadı. Ayrıca, indüksiyon kemoterapisi süresinde yaşanan komplikasyonlar ile vitamin B12 ve folik asit ilişkisi incelendiğinde, hastaların kemoterapi öncesi vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin komplikasyonlar üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı belirlendi. 33.gün periferik kan yapılanması ve kemik iliği remisyon durumu da farklı bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamız, ülkemiz gibi vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin sık görüldüğü ülkelerde, lösemi ile bu vitaminlerin eksiklerinin birlikte görüldüğü olgularda indüksiyon tedavisinin, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinden bağımsız olarak tasarlanabileceğini göstermiştir. Literatürdeki lösemi olgularında malnütrisyon, vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin etkilerini inceleyen çalışmaların azlığı göz önünde bulundurulduğunda bu konuda geniş kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Akut Lenfoblastik Lösemi, İndüksiyon Kemoterapisi, Komplikasyon, Vitamin B12, Folik Asit

OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ OLAN ÇOCUKLARDA TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sibel Akpınar Tekgündüz¹, Dilek Gürlek Gökçebay¹, Ayşe Derya Buluş², Sacit Günbey³

¹Sbu Ankara Keçiören Eah, Çocuk Hematoloji

²Sbu Ankara Keçiören Eah, Çocuk Endokrinoloji

³Sbu Ankara Keçiören Eah, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

Giriş: Çocukluk çağıında obesite sıklığı giderek artmaktadır. Obez çocuklarda insülin direnci (İD) ve inflamatuvar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 ve adipokinler) yol açtığı endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda tam kan sayımı incelemelerinde nötrofil, platelet, ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil /lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR)'nin düşük seviyede enflamasyonla seyreden obesite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diabet gibi durumlarda arttığı bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda obez çocuklarda tam kan sayımında incelenen nötrofil ve platelet parametrelerinin İD'ni öngörmede yardımcı olup olmadığını araştırmayı planladık.

Yöntem: Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji ve Hematoloji polikliniğine Mart 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında başvuran 6-17 yaş arasındaki hastalar vücut persentilleri, tam kan sayımı, serum biyokimya ve lipid profilleri alınarak değerlendirildi. İdeal ağırlığı >%120 olan olgular obez olarak tanımlandı. Açlık kan şekeri yüksek olan hastalara oral glukoz tolerans testi yapıldı ve test sonucuna göre insülin direnci saptanan ve saptanmayan olgular 2 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya 91'i (%60.7) kız 59'u erkek (%39.3) olmak üzere ortalama yaşı 13.3±2.6 yıl olan toplam 150 çocuk dahil edildi. Obez insülin direnci olmayan (obez/İD-) grupta 73, obez insülin direnci olan (obez/İD+) grupta 77 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların 23'ü pre-pubertal dönemdedi. Obez/İD+ grupta vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKI), bel çevresi ve ideal ağırlık daha yüksekti. Laboratuvar incelemesinde ise bu grupta trigliserid, platelet sayısı, ortalama platelet hacmi (MPV), plateletokrit, PLR ve NLR daha yüksek iken HDL kolesterol daha düşük bulundu. Korelasyon analizinde; ideal ağırlık ile yaş, VKI, bel çevresi, açlık insülin düzeyi, plateletokrit, beyaz küre, nötrofil ve platelet sayıları arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişkili bulundu. Vücut ağırlığı ile MPV (r=0,22, p=0,008), VKI ile de nötrofil sayısı (r=0,16, p=0,04) ve NLR (r=0,18, p=0,02) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı. Açlık insülin düzeyi ise yaş, serum trigliserid, platelet, MPV ve plateletokrit ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Obez/İD+ grup değerlendirildiğinde, bel çevresi ile PLR arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon saptandı (r=-0,29, p=0,03). Pre-pubertal ve pubertal hastalar arasında tam kan sayımı parametreleri açısından fark saptanmadı (p>0,05). Serum kolesterolü nötrofil ve platelet sayısı ile; trigliserid düzeyi ise nötrofil, insülin ve plateletokrit ile ilişkili bulundu (p<0,05).

Tartışma: Çalışmamızda İD olan obez çocuklarda tam kan sayımı parametrelerinden nötrofil, platelet, MPV, NLR ve PLR yüksek bulundu. Diğer bir çalışmada NLR obez adolesanlarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise diabetli hastalarda MPV yüksekliği hastalığın şiddeti ile ilişkili saptanmıştır. Polikistik over sendromlu hastalarda NLR, insülin, CRP, VKI ve bel çevresi ile korele bulunmuştur. Sigara içen obez hastalarda ise nötrofil sayısı ve NLR yüksek bulunmuştur. Bu durumun obesitenin neden olduğu düşük dereceli kronik enflamasyon ve aterosklerotik tromboz riski ile bağlantılı olabileceği düşünüldü. Çocuklarda insülin direnci tam kan sayımı parametrelerini etkilemektedir ve bu konu ile ilgili yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: obesite, insülin direnci, tam kan sayımı

(Ortalama±SD)	Obez /IR-	Obez/IR+	p
Yaş (yıl)	12.1±2.7	14.5±1.7	<0.001
Ağırlık SDS	2.15±0.8	2.4±0.9	0.023
Boy SDS	0.63±0.9	0.53±0.9	0.44
VKI SDS	2.09±0.4	2.30±0.5	0.014
Bel çevresi (cm)	93.2±7.5	102.6±9.6	<0.001
İdeal ağırlık (%)	140.5±13.5	152.3±17.8	<0.001
Glukoz (mg/dl)	87.8±6.7	88.4±12.1	0.51
Insulin (IU/ml)	13.5±4.4	24.4±9.2	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	121.3±57.7	142.7±65.3	0.04
Total Kolesterol (mg/dl)	167.1±37.6	172.7±35.1	0.32
LDL Kolesterol (mg/dl)	93.1±25.1	99.0±27.3	0.17
HDL Kolesterol (mg/dl)	51.9±18.5	45.1±13.1	0.004
Lökosit (10 ³ /mm ³)	7.51±1.75	7.78±1.86	0.20
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	4.05±1.36	4.55±1.51	0.059
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2.77±0.77	2.65±0.74	0.31
Hemoglobin (g/dl)	13.6±0.9	13.7±1.3	0.40
MCV (fL)	82.4±5.9	82.7±5.9	0.35
MCHC (g/dl)	33.3±1.6	32.6±2.5	0.11
Platelet (10 ³ /ml)	292.1±75.9	320.1±75.3	0.027
MPV (fL)	7.59±1.2	8.16±1.3	0.001
Plateletokrit (%)	0.217±0.06	0.255±0.07	0.019
PLR	111.7±37.2	128.2±43.5	0.007
NLR	1.60±0.8	1.85±1.06	0.011