Türk Hematoloji Derneği

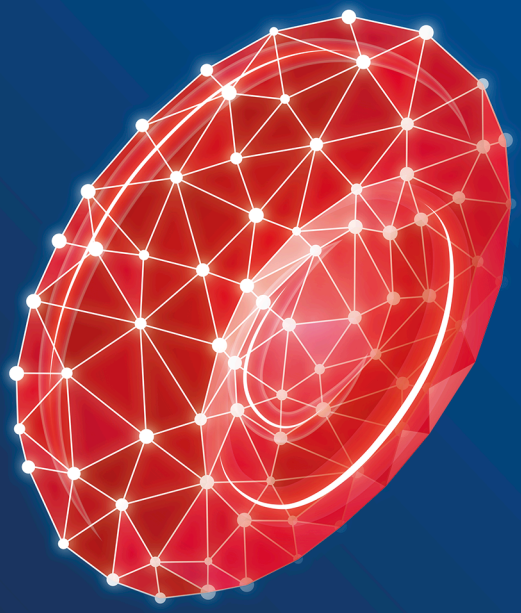
53.Yıl

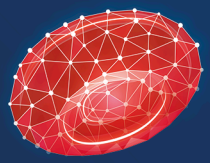
www.thd.org.tr

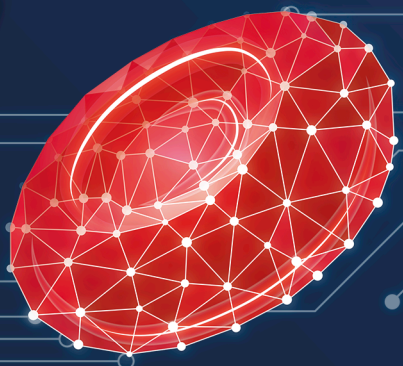
46. Ulusal HEMATOLOJİ Kongresi

28-31 Ekim 2020

SANAL KONGRE







KONUŞMA METİNLERİ VE BİLDİRİ KİTABI

BİLİMSEL SEKRETERYA

Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi
Adres:Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8 Çankaya – ANKARA
Tel: +90 312 490 98 97 / 0506 948 46 22
Faks: +90 312 490 98 68
E-posta: thdofis@thd.org.tr
Web: www.thd.org.tr

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

KONGRE SEKRETERYASI

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.
Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara
Tel: 0 (312) 440 50 11
Faks: 0 (312) 441 45 62
E-posta: info@ulusalhematoloj2020.org
Web: www.serenas.com.tr

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU IV

KONGRE DÜZENLEME KURULU IV

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ V

ÖNSÖZ VI

BİLİMSEL PROGRAM

- 28 Ekim 2020, Çarşamba VII
- 29 Ekim 2020, Perşembe IX
- 30 Ekim 2020, Cuma XI
- 31 Ekim 2020, Cumartesi XII

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI XIV

BİLDİRİ LİSTESİ XVII

KONUŞMA METİNLERİ 1

BİLDİRİ ÖZETLERİ

- BAŞKANIN SEÇTİKLERİ 76
- SÖZEL BİLDİRİLER 81
- TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER 125
- POSTER BİLDİRİLER 144
- YAZAR DİZİNİ 221

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

BAŞKAN	Güner Hayri Özsan
II. BAŞKAN	Şule Ünal Cangül
GENEL SEKRETER	Muhlis Cem Ar
ARAŞTIRMA SEKRETERİ	Meltem Kurt Yüksel
SAYMAN	Reyhan Küçükkaya
ÜYE	Neslihan Andıç
ÜYE	Leylagül Kaynar

KONGRE DÜZENLEME KURULU

BAŞKAN	Güner Hayri Özsan
I. SEKRETER	Muhlis Cem Ar
II. SEKRETER	Meltem Kurt Yüksel
ÖDÜL JÜRİSİ*	Ahmet Emre Eşkazan İlknur Kozanoğlu Reyhan Küçükkaya Namık Yaşar Özbek Fahir Özkalemkaş Deniz Sargın Mehmet Akif Yeşilipek

**İsimler soyadına göre alfabetik olarak sıralınmıştır.*

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan	Sekreterleri
Akut Lösemiler Bilimsel A.K.	*İnci Alacacıoğlu*	*Şebnem Yılmaz* *Volkan Karakuş*
Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.	*Yeşim Oymak*	*Gül İlhan*
Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedavileri Bilimsel A. K.	*Sinem Civriz Bozdağ*	*Itır Şirinoğlu Demiriz* *Sinan Demircioğlu* *Güldane Cengiz Seval* *Nur Soyer*
Hematopatoloji Bilimsel A.K.	*Nalan Akyürek*	*Fulya Öz Puyan*
Hemofili Bilimsel A.K	*Ahmet Muzaffer Demir*	*Ayşegül Ünüvar* *Aydan Akdeniz* *Fatma Burcu Belen Apak* *Elif Gülsüm Ümit*
Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.	*Reyhan Diz Küçükkaya*	*Serkan Güvenç* *Demet Çekdemir* *Esra Turan Erkek* *Neslihan Karakurt* *Hilmi Erdem Gözden*
İmmünohematoloji Bilimsel A.K.	*Meral Beksaç*	*Gülderen Yanıkkaya Demirel*
Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A. K.	*Işık Kaygusuz Atagündüz*	*Beyhan Durak Aras* *Tayfur Toptaş* *Fergün Yılmaz*
Kök Hücre Nakli Bilimsel A.K.	*Can Boğa*	*Musa Karakükçü* *Hasan Atilla Özkan* *Alphan Küpesiz*
Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.	*Düzgün Özatlı*	*Ahmet Emre Eşkazan* *Dilber Talia İleri* *Gürsel Güneş*
Laboratuvar Standartları Bilimsel A. K.	*Gülderen Yanıkkaya Demirel*	*Klara Dalva* *İlknur Kozanoğlu*
Lenfoma Bilimsel A.K.	*Meltem Olga Akay*	*Elif Birtaş Ateşoğlu* *Ozan Salim* *Özgür Mehtap*
Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Bilimsel A.K.	*Müge Aydın Sayitoğlu*	*Özden Hatırnaz Ng* *Ayşe Çırakoğlu*
Multipl Myelom Bilimsel A.K.	*Ömür Gökmen Sevindik*	*Hakkı Onur Kırkızlar* *Ayşe Salihoğlu*
Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.	*Sema Karakuş*	*Gül Nihal Özdemir* *Şule Mine Bakanay Öztürk* *Eren Gündüz*
Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferez Bilimsel A.K.	*Yeşim Aydınok*	*Neslihan Andıç* *İbrahim Eker* *Melike Sezgin Evim* *Asu Fergün Yılmaz*

ÖNSÖZ

Değerli Kongre Katılımcıları,

Derneğimizin 46. Yıl kongresine hoş geldiniz. Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi ve son dönemde vaka sayılarında görülen artış nedeniyle katılımcılarımızın sağlığı açısından risk oluşturacağı düşüncesi doğrultusunda 46. Ulusal Hematoloji Kongresi'nin bu sene tamamen sanal ortamda gerçekleştirilmesine karar verildi.

Kongremizin bilimsel programı özenle hazırlandı. Kongremiz kapsamında yirmi bilimsel oturum, on yedi uydu sempozyumu, on iki sözlü sunu oturumu ve 5 tartışmalı poster oturumu yer alacaktır. Tüm posterlerimiz e-poster olmakla birlikte, poster tartışmalarının önceki ulusal kongrelerimizde olduğu gibi bu sene de ilgi göreceğine inanıyorum. Bu sene kongremize 217 adet bildiri gönderildi ve değerlendirmeler sonucu, 5'ini başkanın seçtiği oturumunda 60'ı sözlü sunu oturumlarında, 25 tanesi ise tartışılacak posterler oturumda dinleme imkanı bulacağız.

Bu sene canımızı çok yakan iki kaybımız oldu. "İhsan Karadoğan Özel Oturumu" ve "Gündüz Gedikoğlu Özel Oturumu"nda bu değerli hocalarımızı saygı ve özlemle anacağız.

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

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

Prof. Dr. Güner Hayri Özsan

Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

BİLİMSEL PROGRAM

■ 28 Ekim 2020, Çarşamba

SAAT	A SALONU	B SALONU
12:30-12:45	**AÇILIŞ ve THD YÖNETİM KURULU**	
13:00-14:00	**MİYELODİSPLASTİK SENDROM OTURUMU** **Oturum Başkanları: Hakan Göker (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir)** • MDS'nin Klinik ve Moleküler Sınıflaması (ICUS, CCUS ve CHIP): **Mustafa Çetiner (Acıbadem Maslak Hastanesi, İstanbul)** • MDS'de Kişiselleştirilmiş Tedavi: **Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi Pendik EAH, İstanbul)**	**GÜNDÜZ GEDİKOĞLU ÖZEL OTURUMU-PEDİATRİK LÖSEMİ** **Oturum Başkanları: Tülin Tiraje Celkan (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul), Namık Yaşar Özbek (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)** • Prof. Dr. Gündüz Gedikoğlu'nu Özlemle Anıyoruz: **Ömer Devecioğlu (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)** • Türkiye'de Kök Hücre Nakli ve Prof. Dr. Gündüz Gedikoğlu: **Sema Anak (Medipol Mega Üniversitesi, İstanbul)** • Gündüz Hocamızın Işığı Geleceğimizi Aydınlatıyor: **Zeynep Karakaş (İstanbul Üniversiresi, İstanbul)** • Çocuk ve Adolesanlarda KML İzlem ve Tedavisi: **Adalet Meral Güneş (Uludağ Üniversitesi, Bursa**) • ALL'de Direnç Mekanizmaları ve Refrakter ALL'de Tedavi: **Deniz Yılmaz Karapınar (Ege Üniversitesi, İzmir)**
14:00-14:15	ARA	
14:15-15:00	UYDU SEMPOZYUMU NOVARTIS **MPN Tedavisinde Hematoloji-Patoloji Yaklaşımıyla Soru-Yorum** Oturum Başkanı/Konuşmacı: **Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** Konuşmacılar: **Yahya Büyükaşık (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), İsmet Aydoğdu (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa), Mine Hekimgil (Ege Üniversitesi, İzmir)**	UYDU SEMPOZYUMU Takeda **Hemofili A'da Kontrollü Güç: Kişiselleştirilmiş Profilaksi** Moderatör: **Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana)** Konuşmacılar: **Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli), Tekin Güney (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)**
15:00-15:30	ARA	
15:30-17:00	**PLAZMA HÜCRE HASTALIKLARI MULTIPL MYELOM OLGU PANELİ** **Oturum Başkanı: Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)** **Panelistler: Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara), Levent Ündar (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), Seçkin Çağırgan (Medical Park İzmir Hastanesi, İzmir)** **Olgu Sunumları: Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne), Atakan Tekinalp (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya), Ayfer Gedük (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)**	**NADİR ANEMİLER OTURUMU** **Oturum Başkanları: Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Fatma Gümrük (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** • Siderobastik Anemi: **Yeşim Oymak (S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH, İzmir)** • Konjenital Diseritropoetik Anemiler: **Gül Nihal Özdemir (İstinye Üniversitesi, İstanbul)** • Kalıtsal Megaloblastik Anemiler: **Selin Aytaç Eyüpoğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**
17:00-17:15	ARA	
17:15-18:00	UYDU SEMPOZYUMU janssen **KLL'de Paradigma Değişimi: İbrutinib** Oturum Başkanı: **Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** • KLL Tedavisinde Öncelikler ve Çalışmalarla İbrutinib: **Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)**	
18:00-18:15	ARA	
18:15-19:15	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI-1**	
19:15-19:30	ARA	

BİLİMSEL PROGRAM

28 Ekim 2020, Çarşamba

SAAT	A SALONU	B SALONU
19:30-20:15	UYDU SEMPOZYUMU **KML Tedavisinde Bosulif® Elinizi Güçlendirir!** Oturum Başkanı: **İbrahim Haznedaroğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** Konuşmacılar: **Fahir Özkalemkaş (Uludağ Üniversitesi, Bursa), Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul)**	UYDU SEMPOZYUMU • Hematolojik Malignitelerde ve Transplantasyon Adaylarında Demir Birikimi ve Şelasyon Tedavisi: **Sami Kartı (Atakent Acıbadem Hastanesi, İstanbul)**
20:15-20:30	ARA	
20:30-21:15	UYDU SEMPOZYUMU **Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Blinatumomab** Oturum Başkanı: **Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** Konuşmacı: **Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)**	

BİLİMSEL PROGRAM

■ 29 Ekim 2020, Perşembe

SAAT	A SALONU	B SALONU
08:30-09:30	**AML OTURUMU** **Oturum Başkanları: Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara), İnci Alacacıoğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** • Moleküler Belirteçler ve Kişiselleştirilmiş Tedavi: **Volkan Karakuş (Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi EAH, Antalya)** • Akut Lösemilerde İlaç Direnç Mekanizmaları: **Yusuf Baran (İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, İzmir)**	**TRANSFÜZYON OTURUMU** **Oturum Başkanları: Yeşim Aydınok (Ege Üniversitesi, İzmir), Eyüp Naci Tiftik (Mersin Üniversitesi, Mersin)** • Pediatrik Terapötik Aferez; Kanıta Dayalı Uygulamalar: **İdil Yenicesu (Memorial Ankara Hastanesi, Ankara)** • Terapötik Plazma Değişim Teknikleri ve Tartışmalı Uygulamaları: **Benan Bayrakçı (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**
09:30-09:45	ARA	
09:45-11:15	**LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Meltem Olga Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul)** • Waldenström Hastalığı Tanı ve Tedavisi: **Sibel Hacıoğlu (Pamukkale Üniversitesi, Denizli)** • MALT Lenfoma (Marjinal Zon Lenfoma): **Ozan Salim (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)** • EBV-ilişkili Lenfoproliferatif Hastalık: **Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara)**	**HEMOSTAZ TROMBOZ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Kaan Kavaklı (Ege Üniversitesi, İzmir), Hüseyin Gülen (Celal Bayar Üniversitesi, Manisa)** • Faktör VII Eksikliği: **Aydan Akdeniz (Mersin Üniversitesi, Mersin)** • Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Defektleri: **Canan Albayrak (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)** • Post Trombotik Sendrom: **Ayşegül Ünüvar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**
11:15-11:45	ARA	
11:45-12:30	UYDU SEMPOZYUMU **Relaps Refrakter Multipl Miyelom'da Daratumumab ile Tedavi Yönetimi** Oturum Başkanı: **Mehmet Ali Özcan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** Konuşmacılar: **Şehmus Ertop (Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Zonguldak), Ali Zahit Bolaman (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)**	UYDU SEMPOZYUMU **Vaka Örnekleriyle Yaşam Değiştiren Tedaviler** Moderatör: **Salih Aksu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** Konuşmacılar: **Selin Aytaç Eyüboğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), İlgen Şaşmaz (Çukurova Üniversitesi, Adana)**
12:30-13:30	ARA	UYDU SEMPOZYUMU (12:30-13:15) **Relaps/Refrakter Multipl Miyelom Tedavisinde Karfilzomib** Oturum Başkanı: **Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara)** • Karfilzomib Klinik Çalışmalar: **Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)** • Olgularla Karfilzomib Tedavisi: **Ozan Salim (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)**
13:30-14:15	UYDU SEMPOZYUMU **Hemlibra ile Dünya Deneyimine Yakın Markaj** Oturum Başkanı: **Kaan Kavaklı (Ege Üniversitesi, İzmir)** • Dünya Çapında Hemlibra Tedavisine Erişim ve Sonuçlar: **İlgen Şaşmaz (Çukurova Üniversitesi, Adana)** • Hemofili Tedavisinde Subkutan Uygulama: **Selmin Şenol (Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya)** • Hemlibra ile Koagülasyon Testleri: **Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)**	
14:15-14:45	ARA	

BİLİMSEL PROGRAM

29 Ekim 2020, Perşembe

SAAT	A SALONU	B SALONU
14:45-15:45	**İHSAN KARADOĞAN ÖZEL OTURUMU - BAŞKANIN SEÇTİKLERİ** **Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)** • Mantle Hücreli Lenfoma Prognozuyla İlişkili Proto-Onkogen Adaylarının Transkriptomik Analizlerle Belirlenmesi: **Can Küçük (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** • Akut Myeloid Lösemide Farklı Antijenlere Yönelik Şimerik Antijen Reseptör Multivirus Spesifik T Hücre (Car-Vst) Tedavisi: **Erden Atilla (Baylor College of Medicine Center for Cell and Gene Therapy, USA)** • Kronik Miyeloproliferatif Neoplazi Hasta Grubunda Aspirin Etkinliği ve Direncinin Araştırılması**: Ilgın Koçak Göktürk (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul)** • Relaps / Refrakter Prekürsör B-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Blinatumomab Tedavisi Sonuçları: **Adalet Meral Güneş (Uludağ Üniversitesi, Bursa)** • Hematolojik Hastalıklarda Covıd-19 Sıklığı ve Seyri-Çok Merkezli Kayıt Çalışması: **Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara)**	
15:45-16:15	ARA	
16:15-17:45	**LENFOMA OTURUMU** **Oturum Başkanları: Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul), Nilgün Sayınalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** • Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma Tanı ve Tedavisi: **Elif Birtaş Ateşoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul)** • Mikozis Fungoides: Tanı, Evreleme ve Tedavi: **Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)** • Relaps/Refrakter HL Tedavisi: **Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)**	**TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI OTURUMU** **Oturum Başkanları: Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana), Saadet Akarsu (Fırat Üniversitesi, Elazığ)** • Metotreksat İlişkili Nörolojik Yan Etkiler ve Sağaltımı: **Şebnem Yılmaz (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** • Pediatride HIT: **Emine Türkkan (İstanbul Ok Meydanı EAH, İstanbul)** • Lösemi Tedavisine Bağlı Kardiak Komplikasyonlar: **Serap Karaman (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**
17:45-18:15	ARA	
18:15:19:00	UYDU SEMPOZYUMU SANOFI **Gaucher Hastalığı'nda Olağan Şüpheliler** Oturum Başkanı/ Konuşmacı: **Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)** Konuşmacı: **Ebru Canda (Ege Üniversitesi, İzmir)**	
19:00-19:15	ARA	
19:15-20:00	UYDU SEMPOZYUMU Bristol Myers Squibb **KML'de Uzun Dönem Tedavi Başarısı Nasıl Elde Edilir?** Moderator: **Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir)** Konuşmacı: **İbrahim Haznedaroğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**	
20:00-20:15	ARA	
20:15-21:15	**SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI-2**	

BİLİMSEL PROGRAM

■ 30 Ekim 2020, Cuma

SAAT	A SALONU	B SALONU
18:00-18:45		UYDU SEMPOZYUMU **Primer ve Sekonder İmmün Yetmezliklerde Yenilikçi Tedavi Yaklaşımı: Kolaylaştırılmış Subkutan İmmünoglobulin** Moderatör: **İlhan Tezcan (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** Konuşmacılar**: Nilgün Sayınalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Aydan İkincioğulları (Ankara Üniversitesi, Ankara)**
18:45-19:00	ARA	
19:00-20:30	**TROMBOZ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Reyhan Küçükkaya (İstanbul), Cengiz Beyan (Ankara)** • İnflamasyon ve Tromboz: **Fatma Burcu Belen Apak (Başkent Üniversitesi, Ankara)** • Splanknik Tromboza Yaklaşım: **Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)** • Kanser ve Tromboz: **Mahmut Töbü (Ege Üniversitesi, İzmir)**	**PEDİATRİDE KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Davut Albayrak (MedicalPark Hastanesi, Samsun), Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** • Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliklerinde Genetik Tanı Metodları ve Tanısal Zorluklar: **Nurten Akarsu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** • Shwachman Diamond Sendromu: **Lale Olcay (Başkent Üniversitesi, Ankara)** • Edinsel Aplastik Anemide Yeni Neler Var?: **Suar Çakı Kılıç (SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul)**
20:30-21:00	ARA	
21:00-22:00	**İMMUNOTERAPİDE YAN ETKİLER OTURUMU** **Oturum Başkanları: Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Mustafa Çetin (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)** • Check Point İnhibitörlerine Bağlı İmmün Aracılıklı Olaylar: **Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara)** • Sitokin Salınım Sendromu: **Koray Yalçın (Medical Park Göztepe Hastanesi, İstanbul)**	**ERİTROPOEZ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Zeynep Karakaş (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Özcan Bör (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)** • Stres Eritropoezi: **İlgen Şaşmaz (Çukurova Üniversitesi, Adana)** • Inefektif Eritropoez: **Selma Ünal (Mersin Üniversitesi, Mersin)** • Talasemi Tedavisinde Yeni Gelişmeler: **Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)**

BİLİMSEL PROGRAM

31 Ekim 2020, Cumartesi

SAAT	A SALONU	B SALONU
08:30-10:00	**SELİM HEMATOLOJİ OTURUMU** **Oturum Başkanları: Musafa Yenerel (İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul), Erdal Kurtoğlu (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)** • Trombotik Trombositopenik Purpura: **Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)** • İlaca Bağlı Hemolitik Anemilere Yaklaşım: **Nazan Sarper (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)** • Demir Eksikliği Anemisi Tedavisindeki Değişiklikler: **Nur Akad Soyer (Ege Üniversitesi, İzmir)**	
10:00-10:15	ARA	
10:15-11:00	UYDU SEMPOZYUMU GILEAD **Hematolojik Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Tedavisinde 30 Yıllık Deneyim** Oturum Başkanı: **Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)** Konuşmacı: **Alpay Azap (Ankara Üniversitesi, Ankara)**	
11:00-11:30	ARA	
11:30-13:00	**KML PANELİ** **Oturum Başkanları: Düzgün Özatlı (Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun)** **Panelistler: Güray Saydam (Ege üniversitesi, İzmir), İbrahim Haznedaroğlu (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)** **Olgu Sunumu: Ahmet Emre Eşkazan (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)**	
13:00-14:00	ARA	UYDU SEMPOZYUMU (13:00-13:45) GEN **Oturum Başkanı: Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara)** Mobilizasyon Stratejilerinde Pleriksafor: Hangi Hastaya? Ne Zaman?: **Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)**
14:00-15:00	**KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU** **Oturum Başkanları: Sema Karakuş (Başkent Üniversitesi, Ankara), Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)** • Kronik Miyelomonositer Lösemi: **Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)** • Hipereozinofilik Sendrom: **Neslihan Andıç (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)**	
15:00-15:15	ARA	
15:15-16:00	UYDU SEMPOZYUMU NOVARTIS **İTP Tedavisinde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Eltrombopag Deneyimi** **Oturum Başkanı: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)** **Konuşmacılar: Fahri Şahin (Ege Üniversitesi, İzmir), İrfan Yavaşoğlu (Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)**	
16:00-16:15	ARA	

BİLİMSEL PROGRAM

31 Ekim 2020, Cumartesi

SAAT	A SALONU	B SALONU
16:15-17:15	**TURKISH SOCIETY OF HEMATOLOGY- EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION JOINT SESSION** Scientific Chair: **Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), John Gribben (London Clinic, UK)** **The Evolving Place of Diagnostics in Lymphoid Malignancies: Elizabeth A Macintyre (Institut Necker Enfants-Malades, France)**	
17:15-17:30	ARA	
17:30-18:15	UYDU SEMPOZYUMU **Hematolojik Malinitelerde İmmün Destekte IVIG** Oturum Başkanı: **Mehmet Ali Özcan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)** Konuşmacı: **Volkan Karakuş (Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi EAH, Antalya)**	
18:15-18:30	ARA	
18:30-20:00	**TRANSPLANT PANEL TARTIŞMASI** **Oturum Başkanları: Can Boğa (Başkent Üniversitesi, Adana), Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)** **Panelistler: Leylagül Kaynar (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul), Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)** **Olgu Sunumları: Aynur Uğur Bilgin (Özel Koru Ankara Hastanesi, Ankara) İpek Yönal Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**	
20:00-20:15	ARA	
20:15-21:15	**TARTIŞILACAK POSTERLER OTURUMU**	
21:20-21:30	**Kongre Bildiri Ödülleri Açıklanması ve Kapanış Oturumu**	

46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ ÖZETLERİ KONULARI

Başkanın Seçtikleri

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi....77
Pediatrik Akut Lösemiler....77
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler....78
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi....79
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler....79

Sözel Bildiriler

Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler....82
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi....83
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme....84
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler....84
Erişkin Akut Lösemiler....85
Pediatrik Akut Lösemiler....89
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme....89
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi....90
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....92
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi....93
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler....94
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları....97
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar....98
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar....98
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi....99
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....106
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi....110
Erişkin Akut Lösemiler....113
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz....114
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler....115
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme....118
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler....118
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi....119
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları....122
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme....122
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi....123
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....124

Tartışmalı Poster Bildiriler

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar....126
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi....126
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler....127
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler....130
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....131
Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler....131
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....132
Deneysel Hematoloji / Gen Tedavisi / Rejeneratif Tıp / Hücresel Tedaviler....133
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....134
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları....135
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar....135
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi....137
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler....137
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....138
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme....139
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....139
Erişkin Akut Lösemiler....139
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler....140
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi....140
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar....141
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi....141
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları....142

Poster Bildiriler

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 145
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 145
Erişkin Akut Lösemiler 146
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 147
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 147
Erişkin Akut Lösemiler 148
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 148
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 149
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 149
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 150
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 150
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 151
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 151
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 151
Erişkin Akut Lösemiler 152
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 153
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 153
Erişkin Akut Lösemiler 154
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 155
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 155
Erişkin Akut Lösemiler 156
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 157
Erişkin Akut Lösemiler 158
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 158
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 159
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 159
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 160
Erişkin Akut Lösemiler 161
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 161
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 162
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 162
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 163
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 164
Erişkin Akut Lösemiler 164
Hematopoez/ Sitotokinler / Büyüme Faktörleri, Reseptörleri / İlaç Farmakolojisi / Apopitoz 165
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 166
Erişkin Akut Lösemiler 167
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 167
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 168
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 168
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 171
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 172
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 173
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 174
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 174

Poster Bildiriler

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 175
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 175
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 177
Erişkin Akut Lösemiler 177
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 178
Erişkin Akut Lösemiler 179
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 180
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 180
Erişkin Akut Lösemiler 181
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 181
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 182
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 182
Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme 183
Pediatrik Akut Lösemiler 183
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 183
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 184
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 184
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 184
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 185
Erişkin Akut Lösemiler 186
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 186
Pediatrik Akut Lösemiler 187
Pediatrik Akut Lösemiler 187
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 188
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 188
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 189
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 189
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları 190
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi 190
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları 191
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 191
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 192
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar 192
Erişkin Akut Lösemiler 193
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 193
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları 194
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 195
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 196
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi 196
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 197
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar 197
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi 198
Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler 199
Erişkin Akut Lösemiler 199
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler 200
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi 200

Poster Bildiriler

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 201
Pediatrik Akut Lösemiler ... 201
Pediatrik Akut Lösemiler ... 202
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 202
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 203
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 203
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 204
Erişkin Akut Lösemiler ... 204
Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları ... 205
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ... 205
Erişkin Akut Lösemiler ... 206
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 207
Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi ... 207
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 208
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 209
İnfeksiyon ve Destek Tedaviler ... 210
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 210
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 211
Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar ... 212
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 212
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 212
Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi ... 213
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 214
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 214
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 215
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 216
Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar ... 216
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 217
Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları ... 217
Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi ... 218
Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları ... 220
Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi ... 220

46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ LİSTESİ

BAŞKANIN SEÇTİKLERİ

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 **Referans Numarası: 98**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA PROGNOZUYLA İLİŞKİLİ PROTO-ONKOGEN ADAYLARININ TRANSKRİPTOMİK ANALİZLERLE BELİRLENMESİ

Esra Esmeray[1], Deniz Kurşun[1], Burcu Akman[1], Xiaozhou Hu[1], Hongling Yuan[1,2], Ayça Erşen Danyeli[3,4], İnci Alacacıoğlu[5], Sermin Özkal[3], Tevfik Hatipoğlu[1], Aybüke Olgun[5,6], Taner Kemal Erdağ[7], Can Küçük[1,8]

[1]İzmir Uluslararası Biyotıp Ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi; İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir
[2]Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[3]Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[4]Patoloji Bölümü, Altunizade Hastanesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul
[5]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[6]İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
[7]Kulak, Burun Ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[8]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

■ Pediatrik Akut Lösemiler

BS-02 **Referans Numarası: 236**

RELAPS / REFRAKTER PREKÜRSÖR B-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ SONUÇLARI

Adalet Meral Güneş[1], Melike Sezgin Evim[1], Sema Anak[2], Yöntem Yaman[2], Musa Karakükçü[3], Ekrem Ünal[3], Zühre Kaya[4], Ülker Koçak[4], Namık Özbek[5], Neşe Yaralı[5], Emin Kürekçi[6], Deniz Yılmaz Karapınar[7], Yeşim Aydınok[7], Talia İleri[8], Elif İnce[8], Salih Güler[1], Murat Elli[2], Ebru Yılmaz[3], Serap Kırkiz[4], Hamiyet Hekimci[7], Hasan Çakmaklı[8], Dilek Gürlek Gökçebay[5], Zeynep Karakaş[9], Serap Karaman[9], Emine Zengin[10], Nazan Sarper[10], Başak Adaklı Aksoy[11], Tunç Fışgın[11], Şebnem Yılmaz[12], Hale Ören[12]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ,
[2]Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[5]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[6]Lösante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji
[9]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[10]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji
[11]Altınbaş Üniversitesi Medikalpark Bahçelievler Hastanesi , Çocuk Hematoloji
[12]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji

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

BS-03 **Referans Numarası: 127**

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE FARKLI ANTİJENLERE YÖNELİK ŞİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR MULTİVİRUS SPESİFİK T HÜCRE (CAR-VST) TEDAVİSİ

Erden Atilla, Pinar Ataca Atilla, Malcolm Brenner, Maksim Mamonkin

Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

BS-04 **Referans Numarası: 158**

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTA GRUBUNDA ASPİRİN ETKİNLİĞİ VE DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ilgın Koçak Göktürk[1], Fatih Yeşildal[3], Işıl Erdoğan Özünal[2], Ali Hakan Kaya[4], Güven Yılmaz[5], Olga Meltem Akay[6], Erman Öztürk[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

DÜZELTME / ERRATUM

BS-04 nolu bildiride yazarın isteği üzerine Fatih Yeşildal ismi ve kurum bilgisi çıkarılmış olup, yapılan düzeltme aşağıda sunulmuştur

BS-04 **Referans Numarası: 158**

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTA GRUBUNDA ASPİRİN ETKİNLİĞİ VE DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ilgın Koçak Göktürk[1], Işıl Erdoğan Özünal[2], Ali Hakan Kaya[3], Güven Yılmaz[4], Olga Meltem Akay[5], Erman Öztürk[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim DalıInfeksiyon ve Destek Tedaviler

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

BS-05 **Referans Numarası: 244**

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA COVID-19 SIKLIĞI VE SEYRİ-ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI

Sinem Civriz Bozdağ[1], Güldane Cengiz Seval[1], Lale Aydın Kaynar[2], Selami Koçak Toprak[1], Mustafa Baydar[3], İpek Yönal Hindilerden[4], Fehmi Hindilerden[5], Ferda Can[6], Ufuk Demirci[7], Umut Yılmaz[8], Muhlis Cem Ar[8], Münci Yağcı[2], Cem Selim[9], Meral Beksaç[1], Boran Yavuz[10], İdris İnce[11], Zeynep Tuğba Güven[3], Vildan Gürsoy[12], Ahmet Muzaffer Demir[7], Tekin Aksu[13], Şule Ünal[13], Ömür Gökmen Sevindik[14], Zeynep Arzu Yeğin[2], Ayşe Hilal Küçükdiler[9], Pervin Topçuoğlu[1], Nil Güler[15], Muzaffer Keklik[3], Ali Doğan[16], Zübeyde Nur Özkurt[2], Volkan Baş[7], İrfan Yavaşoğlu[9], Senem Maral[17], Leylagül Kaynar[3], Neslihan Andıç[18], Meltem Kurt Yüksel[1], Bülent Zülfikar[19], Veysiye Hülya Uzel[20], Esra Turan Erkek[21], Arzu Akyay[22], Sevil Sadri[14], Ali Zahit Bolaman[9], Reyhan Küçükkaya[23], Güner Hayri Özsan[10]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Gazi Üniversitesi
[3]Erciyes Üniversitesi
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
[5]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hematoloji Kliniği
[6]Ankara Şehir Hastanesi
[7]Trakya Üniversitesi
[8]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[9]Adnan Menderes Üniversitesi
[10]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji
[11]Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[12]T.C Sağlık Bakanlığı Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematoloji
[14]Medipol Mega Hastanesi
[15]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
[16]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
[17]Dışkapı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[18]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[19]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[20]Dicle Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji
[21]TC Sağlık Bakanlığı Dr. L. Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji
[22]Malatya İnönü Üniversitesi
[23]İstanbul

SÖZEL BİLDİRİLER

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

SS-01 **Referans Numarası: 126**

AKUT MYELOİD LÖSEMİNİN ŞİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE İLE TEDAVİSİNDE ÇOKLU ANTİJEN HEDEFLEME STRATEJİSİ

Pinar Ataca Atilla, Katie Mckenna, Haruko Tashiro, Norihiro Watanabe, Maksim Mamonkin, Malcolm Brenner, Erden Atilla

Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy

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

SS-02 **Referans Numarası: 100**

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİ KESME KARARINDA KEMİK İLİĞİNDEKİ LÖSEMİK KÖK HÜCRE VARLIĞININ ÖNEMİ

Osman İlhan[1], Zehra Narlı Özdemir[2], Ayşenur Arslan[3], Müfide Okay[4], Şenay İpek[1], Klara Dalva[1], Güray Saydam[3], Celalettin İbrahim Haznedaroğlu[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-03 **Referans Numarası: 67**

KÖK HÜCRE ÜRÜNÜNDEKİ CD34+ HÜCRE ALT GRUPLARI VE ENGRAFMAN İLE İLİŞKİSİ

Gizem Ertepe Küçükgöde[1], Şenay İpek[2], Yasin Yıldırım[3], Melih Gaffar Gözükara[4], Klara Dalva[5], Güldane Cengiz Seval[6], Sinem Civriz Bozdağ[6], Selami Koçak Toprak[6], Meltem Kurt Yüksel[6], Osman İlhan[6], Pervin Topçuoğlu[6]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Akım Sitometri Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aferez Ünitesi, Ankara, Türkiye
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[6]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-04 **Referans Numarası: 191**

INTRAUTERİN GELİŞİM GERİLİĞİNE YOL AÇAN GEBELİKLERDE KORD KANINDA MAIT VE ILC HÜCRELERİNİN İNCELENMESİ

Yeşim Haliloğlu[1, 2], Alper Özcan[3], Şerife Erdem[1, 2], Zehra Büşra Azizoğlu[1,2], Ayten Biçer[1,2], Özcan Yeniay Özarslan[4], Ömer Kılıç[4], Fatma Zehra Okuş[1,2], Halit Canatan[1], Musa Karakükçü[3], Semih Zeki Uludağ[5], Mehmet Serdar Kütük[6], Ekrem Ünal[3], Ahmet Eken[1, 2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[2]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ana Bilim Dalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı
[6]Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-05 **Referans Numarası: 235**

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ENGRAFTMAN SÜRECİNDE TH22 HÜCRELERİNİN ROLÜ

Melike Ulubahşi[1], Ozan Salim[1], Turgay Ulas[2], Deniz Ekinci[1], Orhan Kemal Yücel[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-06 **Referans Numarası: 24**

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA NÜKLEOFOSMİN MUTASYONU MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK TAKİBİNDE YOL GÖSTERİCİMİDİR

Edip Hayzaran[1], Zehra Narlı Özdemir[2], Klara Dalva[3], Güldane Cengiz Seval[3], Muhit Özcan[3], Önder Arslan[3], Pervin Topçuoğlu[3], Selami Koçak Toprak[3], Meltem Kurt Yüksel[3], Meral Beksaç[3], Günhan Gürman[3], Taner Demirer[3], Sinem Civriz Bozdağ[3]

[1]S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi
[2]Ankara Şehir Hastanesi,
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-07 **Referans Numarası: 190**

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA ATRA VE ARSENİK İLE ATRA VE İDARUBİSİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Serhat Çelik[1], Ali Ünal[1], Ruveyda Şahin[2], Zeynep Tuğba Güven[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Çetin[1], Leylagül Kaynar[1]

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

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-08 **Referans Numarası: 222**

AML HASTALARINDA KEMOTERAPİ TOKSİSİTESİ BELİRLENMESİNDE KANSER VE YAŞLANMA ÇALIŞMA GRUBU (CARG) SKORUNUN ETKİLİLİĞİ

Volkan Baş[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Mehmet Baysal[2], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Ufuk Demirci[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-09 **Referans Numarası: 3**

YENİ TANI YAŞLI AML HASTALARINDA AZACİTİDİN VE DECİTABİNE İDAMESİNİN TEDAVİYE KATKISI: GERÇEK YAŞAM VERİSİ.

Volkan Karakuş[1, 2], Egemen Kaya[1], Senem Maral[1], Ali İhsan Gemici[1], Yelda Dere[1], Murat Albayrak[1], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniveristesi
[3]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi
[4]Medipol Üniversitesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-10 **Referans Numarası: 166**

YÜKSEK LOKOSİT SAYISI İLE BAŞVURAN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA, LOKOFEREZ VE RASBURİKAZ GEREKLİ MİDİR?

Sema Aylan Gelen[1], Nazan Sarper[1], Emine Zengin[1], Mehmet Azizoğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-11 **Referans Numarası: 4**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISINDA CD200, CD43, ROR1 VE CD81 YÜZEY ANTİJENLERİNİN ÖNEMİ

Mehmet Baysal[1], Konca Altınkaynak[2], Can Özlü[3]

[1]Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Bursa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Erzurum
[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kütahya

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-12 **Referans Numarası: 157**

İNDOLENT NON-HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA EZH-2 İFADESİNİN PROGNOZ ÜZERİNDE ETKİSİ

Meryem Şener[1], Emine Bağır[2], Hüseyin Derya Dinçyürek[3], Gülşah Seydaoğlu[4], Semra Paydaş[5], Emel Gürkan[3]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-13 **Referans Numarası: 92**

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA KALPROTEKTİNİN (S100A8/A9) TANI VE TEDAVİ İZLEMİNDEKİ ROLÜ: BİR PİLOT ÇALIŞMA

Şeyma Şumnu[1], Özgür Mehtap[1], Sinan Mersin[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Ayfer Gedük[1], Kemal Aygün[1], Gökçen Polat[1], Serkan Ünal[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Tayfur Toptaş[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Hastanesi
[2]Marmara Üniversitesi Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-14 **Referans Numarası: 6**

MM HASTALARINDA; TANI SIRASINDA, TEDAVİ SONRASINDA IL-10, VEGF DÜZEYLERİ VE KEMİK İLİĞİNDEKİ PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Fulya Memiş[1], Güldane Cengiz Seval[2], Yıldız Göker[2], Klara Dalva[2], Selami Koçak Toprak[2]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-15 **Referans Numarası: 52**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA CD5 POZİTİFLİĞİNİN SAĞKALIM VE TEDAVİ ŞEKİLLERİ İLE İLİŞKİSİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Gülsaran, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif Gülsüm Ümit, Ahmet Muzzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-16 **Referans Numarası: 136**

BAŞVURU ANI TAM KAN SAYIMI PUANLAMASININ COVID-19 HASTALARINDA İLERLEYİCİ HASTALIĞI GÖSTERMEDE ROLÜ

Murat Özbalak[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Yavuz Burak Tor[2], Alpay Alibeyoğlu[2], Murat Köse[2], Naci Şenkal[2], Elif Aksoy[2], Atahan Çağatay[3], Mustafa Erelel[4], Ahmet Gül[5], Figen Esen[6], Serap Şimşek Yavuz[3], Ümmühan İşoğlu Alkaç[7], Tufan Tükek[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-17 **Referans Numarası: 160**

İNVAZİF ASPERGİLLOS TANISINDA LATERAL FLOW TESTİ: TEK MERKEZ ÇALIŞMA

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Liv Hospital Ulus, İç Hastalıkları Ve Hematoloji Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-18 **Referans Numarası: 125**

KOVİD-19'UN AKCİĞER TUTULUMU-ŞİDDETİNİ TESPİTTE TROMBOSİT-LENFOSİT, NÖTROFİL-LENFOSİT ORANLARININ PERDİKTİF DEĞERİ

Yusuf Aksu[1], Ali Uğur Uslu[2], Gülten Tarhan[2], Mustafa Karagülle[2]

[1]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanersi Radyoloji Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanersi Dahiliye Anabilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-19 **Referans Numarası: 216**

AHKN OLAN AML TANILI HASTALARDA SEKONDER İNVAZİF MANTAR ENFEKSİYONU PROFİLAKSİSİNİN YERİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk, Uğur Şahin, Atilla Uslu, Hülya Yılmaz, Ekin Kircali, Derya Koyun, Güldane Cengiz Seval, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Günhan Gürman, Sinem Civriz Bozdağ

Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-20 **Referans Numarası: 282**

KOVID-19 HASTALARINDA HİPERKOAGULABİLİTE ROTASYONEL TROMBOELASTOMETRE İLE SAPTANABİLİR

Olga Meltem Akay[4], Mehmet Gökhan Gönenli[1], Zeynep Kömesli[1], Said İncir[2], Özlem Yalçın[3]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
[4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-22 **Referans Numarası: 205**

FANCONİ ANEMİLİ HASTALARIMIZDA FENOTİP- GENOTİP İLİŞKİSİ VE VACTERL-H BİRLİKTELİĞİ

Canan Albayrak[1], Davut Albayrak[2]

[1]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun
[2]Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-23 **Referans Numarası: 50**

APLASTİK ANEMİ İLE BİRLİKTELİĞİ OLAN VE OLMAYAN PNH HASTALARINDA ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

Fergün Yılmaz[1, 12], Nur Soyer[2, 12], Güldane Cengiz Seval[3], Sinem Civriz Bozdağ[3,12], Pervin Topçuoğlu[3], Ali Ünal[4, 12], Leylagül Kaynar[4], Gokhan Ozgur[5,12], Gulsan Sucak[5], Hakan Göker[6], Mustafa Velet[6], Hakan Özdoğu[7], Mehmet Yılmaz[8, 12], Emin Kaya[9, 12], Ozan Salim[10, 12], Burak Deveci[11], İhsan Karadoğan[11], Güray Saydam[2, 12], Fahri Şahin[2, 12], Filiz Vural[2, 12]

[1]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[5]Medical Park Bahcesehir Hastanesi, Hematoloji Ve Transplantasyon Kliniği
[6]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[7]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı, Adana Kemik İliğ Transplantasyon Merkezi
[8]Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[9]İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[10]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı
[11]Medstar Antalya Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, İstanbul Gelişim Üniveristesi
[12]Pesg, Pnh Eğitim Ve Çalışma Grubu

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-24 **Referans Numarası: 62**

RELAPS/ REFRAKTER KLL HASTALARINDA VENETOKLAKSIN ETKİLİLİĞİ: ULUSLARARASI FAZ 3B ÇALIŞMA (VENICE I)

Fatih Demirkan[1], Önder Arslan[2], Burhan Ferhanoğlu[3], Mehmet Turgut[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-25 **Referans Numarası: 209**

RELAPS REFRAKTER HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA BENDAMUSTİN TEDAVİSİ İLE BİRLİKTE BRENTİKSUMAB VEDOTİN KULLANIMI

Sinan Mersin, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Pınar Tarkun, Serkan Ünal, Merve Gökçen Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Uygulama Hastanesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-26 **Referans Numarası: 153**

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA'DA EVEROLİMUS DENEYİMİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler, Ali Zahit Bolaman, Cem Selim, Atakan Turgutkaya, İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji B.d.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-27 **Referans Numarası: 214**

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİNDE BRENTUXİMAB VEDOTİN: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ, Ayşenur Arslan, Tural Pashayev, Nur Akad Soyer, Fahri Şahin, Filiz Vural, Mahmut Töbü, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-28 **Referans Numarası: 113**

İLERİ YAŞ RELAPS/REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA LENALİDOMİD KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mesut Göçer, Erdal Kurtoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-29 **Referans Numarası: 295**

TÜRKİYE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA KAYIT ÇALIŞMASI – IBRUTİNİB DENEYİMİ

Fatih Demirkan[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Handan Haydaroğlu Şahin[3], Filiz Vural[4], Nur Hilal Büyükkurt[5], Orhan Kemal Yücel[6], Burhan Turgut[7], Meltem Kurt Yüksel[8], Nilgün Sayınalp[9], Volkan Karakuş[10], Mehmet Ali Erkurt[11], Düzgün Özatlı[12], Bahriye Payzın[13]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bd, İzmir
[2]Medipol Üniversitesi Hematoloji Bd, İstanbul
[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Gaziantep, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İzmir, Türkiye
[5]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Adana, Türkiye
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Antalya, Türkiye
[7]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Tekirdağ, Türkiye
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye
[9]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye
[10]Alanya Alaeddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Antalya, Türkiye
[11]Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Malatya, Türkiye
[12]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Samsun, Türkiye
[13]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İzmir, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-30 **Referans Numarası: 147**

HODGKİN LENFOMADA ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKORA LÖKOSİT LENFOSİT ORANI VE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS ENTEGRASYONU

Semra Paydas[1], Şahin Laçin[1], Mutlu Doğan[3], İbrahim Barışta[3], Birol Yıldız[4], Gülşah Seydaoğlu[9], Nuri Karadurmuş[4], Sinem Civriz[5], Muhammed Ali Kaplan[6], Munci Yagci[7], Emel Gurkan[8], Vehbi Ercolak[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[3]Ankara Numune Hastanesi Onkoloji
[4]Gülhane Hastanesi Onkoloji Bd
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[7]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[8]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[9]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ad

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-31 **Referans Numarası: 264**

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMA OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt[2], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdulkadir Erçalışkan[2], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Ahu Senem Demiröz[3], Şeniz Öngören[2], Hilal Aki[3], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 **Referans Numarası: 278**

FOLİKÜLER LENFOMADA BAZAL PET'TE TOPLAM METABOLİK TÜMÖR HACMİ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Mine Araz[2], Atilla Uslu[1], Cemaleddin Öztürk[1], Derya Koyun[1], Hülya Yılmaz[1], Elgin Özkan[2], Selami Kocak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topcuoglu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Gunhan Gurman[1], Meral Beksac[1], Osman İlhan[1], Hamdi Akan[1], Sinem Civriz Bozdag[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Nükleer Tip Bilim Dalı

DÜZELTME / ERRATUM

SS-32 nolu bildiriye, Mine Araz[2] üçüncü, Elgin Özkan[2] ise sekizinci isim ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalı kurum bilgisi olarak eklenmiş olup aşağıda düzeltilmiştir.

SS-32 **Referans Numarası: 278**

FOLİKÜLER LENFOMADA BAZAL PET'TE TOPLAM METABOLİK TÜMÖR HACMİ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Mine Araz[2], Atilla Uslu[1], Cemaleddin Öztürk[1], Derya Koyun[1], Hülya Yılmaz[1], Elgin Özkan[2], Selami Kocak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topcuoglu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Gunhan Gurman[1], Meral Beksac[1], Osman İlhan[1], Hamdi Akan[1], Sinem Civriz Bozdag[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Nükleer Tip Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-33 **Referans Numarası: 243**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA HİPOGAMMAGLOBÜLİNEMİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Sinem Öztekin[1], Ünal Ataş[2], Utku Iltar[2], Orhan Kemal Yücel[2], Ozan Salim[2], Levent Ündar[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-34 **Referans Numarası: 273**

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARIMIZIN DEMOGRAFİK VE SAĞKALIM VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ali Yılmazer[1], Aybüke Olgun[2], Süreyya Yiğit Kaya[3], İnci Alacacıoğlu[4], Hayri Güner Özsan[4], Mehmet Ali Özcan[4], Sermin Özkal[5], Bülent Ündar[4], Fatih Demirkan[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]İzmir İl Sağlık Müdürlüğü İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Manisa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-35 **Referans Numarası: 116**

YENİ TANI MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN PROGNOZ VE YANIT ÜZERİNE ETKİSİ VAR MIDIR?

Senem Maral[1], Volkan Karakuş[2], Murat Albayrak[1], Ömür Gökmen Sevindik[3]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Muğla
[3]Medipol Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-36 **Referans Numarası: 276**

DARATUMUMAB KULLANIMINA BAĞLI İNDİREKT COOMBS POZİTİFLİĞİ GELİŞEN HASTALARDA TRANSFÜZYON YAKLAŞIMI

Volkan Baş, Elif Gülsüm Ümit, Sedanur Karaman Gülsaran, Ufuk Demirci, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-37 **Referans Numarası: 155**

R/ R MULTİPL MYELOM HASTALARINDA BENDAMUSTİN ETKİSİNİN GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE MELFLUFENLE KIYASI

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sevgi Çolak[2], Mehmet Gündüz[1], Mehmet Özen[1], Pınar Ataca Atilla[1], Erden Atilla[1], Muhit Özcan[1], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-38 **Referans Numarası: 148**

YENİ NESİL ANTİ-MYELOM AJANLARIN PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ HASTALARINDA SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ünal Ataş, Utku Iltar, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar
Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-39 **Referans Numarası: 99**

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GLOBAL VE APC 2 GENİNİN PROMOTOR SPESİFİK METİLASYONU TEDAVİYE YANITTA ROLÜ NEDİR?

Sacide Pehlivan[1], İstemi Serin[2], Ayşe Feyda Nursal[3], Yasemin Oyacı[1], İlknur Gündeş[4], Mustafa Pehlivan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-40 **Referans Numarası: 141**

MPN HASTALIK YÜKÜ VE TEDAVİ YÖNETİMİ HASTA VE HEKİM ALGILARI: ÇOK ULUSLU ANKET ÇALIŞMASI TÜRKİYE SONUÇLARI

Güray Saydam[1], Olgu Misir[2], Ebru Alnıgeniş[2], Ivana Rajkovic[3], Katie Mycock[3], Asif Siddiqui[4]

[1]Ege Üniversitesi, Hematoloji
[2]Novartis Onkoloji, Türkiye
[3]Adelphi Real World
[4]Novartis Pharma Ag, İsviçre

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-41 **Referans Numarası: 77**

POST-POLİSTEMİ VERA VE POST-ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ MİYELOFİBROZİS GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Pınar Akyol, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Mesut Tığlıoğlu, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk, Ümit Yavuz Malkan[1]
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-42 **Referans Numarası: 197**

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİDE PEG-IFN-A-2A ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

Derya Koyun, Güldane Cengiz Seval, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Osman İlhan, Meral Beksaç, Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-43 **Referans Numarası: 255**

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA AKIM SİTOMETRİK DEĞERLENDİRME

Nur Oğuz Davutoğlu[1], Serap Aslan[2], Sevgi Işık[2], Oğuz Çilingir[2], Beyhan Durak Aras[2], Cengiz Bal[3], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-44 **Referans Numarası: 294**

KRONİK MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ HASTALARIMIZDA ALLOJENİK NAKİL DENEYİMİMİZ

Ekin Kırcalı, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

SS-45 **Referans Numarası: 106**

PERİFERİK KAYNAKLI KÖK HÜCRE VERİCİLERİNDE İNSAN GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRÜN GENOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Hafize Gökçe[1], Esma Söylemez[2], Pervin Topçuoğlu[3], Zeliha Kayaaltı[4], Talia İleri[1]

[1]Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bd.
[2]Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü
[3]Ankara Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bd.
[4]Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-46 **Referans Numarası: 29**

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TEK VE ÇİFT OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Ümit Yavuz Malkan[1], Haluk Demiroğlu[2], Yahya Büyükaşık[2], Ayşe Karataş[2], Elifcan Aladağ[2], Hakan Göker[2]

[1]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-47 **Referans Numarası: 44**

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SÜRESİNCE GELİŞEN CİDDİ KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR; HANGİ FAKTÖRLER PREDİKTÖRDÜR?

Hava Üsküdar Teke[1], Deniz Teke[2], Cengiz Bal[3], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-48 **Referans Numarası: 184**

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VENO-OKLUZİV HASTALIK GELİŞEN PEDİATRİK OLGULARDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Ayşe Burcu Akıncı[1], Didem Atay[1], Fatma Demir Yenigürbüz[1], Arzu Akçay[1], Gülyüz Öztürk[1]

[1]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bd

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-49 **Referans Numarası: 233**

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARIN ELEKTROMİYOGRAFİ (EMG) BULGULARI

Sevil Sadri, Hüseyin Saffet Beköz

Medipol Mega Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-50 **Referans Numarası: 283**

GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA ALFA- 1 ANTİTRİPSİN DENEYİMİMİZ

Derya Koyun, Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Atilla Uslu, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yilmaz, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Önder Arslan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, Meltem Kurt Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-51 **Referans Numarası: 174**

ALLOJENEİK NAKİL YAPILAN HASTALARDA FEKAL KALPROTEKTİN VE GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Fatih Mehmet Doğan[1], Erman Akkuş[1], Güle Çınar[2], Derya Biriken[3], Devran Gerçeker[3], Zeynep Ceren Karahan[3], Alpay Azap[2], Meltem Kurt Yüksel[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

SÖZEL BİLDİRİLER

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-52 **Referans Numarası: 103**

ALLOJENEİK NAKİL YAPILAN HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Fatih Mehmet Doğan[1], Erman Akkuş[1], Güle Çınar[2], Derya Biriken[3], Devran Gerçeker[3], Zeynep Ceren Karahan[3], Alpay Azap[2], Meltem Kurt Yüksel[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-53 **Referans Numarası: 91**

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TROMBOPOETİN RESEPTÖR AGONİSTİ TEDAVİSİ VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ İLİŞKİSİ

Başak Bostankolu Değirmenci, Asena Dikyar, Lale Aydın Kaynar, Zübeyde Nur Özkurt, Zeynep Arzu Yeğin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-54 **Referans Numarası: 289**

AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİNDE EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğrul Elverdi[1], Gözde Kurtuluş[2], Selin Küçükyurt[1], Figen Aydoğan[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Ayşe Salihoğlu[1], Şeniz Öngören[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Zafer Başlar[1], Teoman Soysal[1], Muhlis Cem Ar[1]

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

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-55 **Referans Numarası: 277**

ERİTROSİT ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN ALLOANTİKORLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

HÜLYA YILMAZ[1], HAKAN ERSOY[3], YEŞİM ÖZER[4], OSMAN FIRAT DURAN[2], ALPARSLAN CERAN[2], PERVİN TOPÇUOĞLU[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Serpil Akdağ Kan Merkezi
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Kan Merkezi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-56 **Referans Numarası: 182**

İNTRAKRANİAL KANAMA GEÇİREN HEMOFİLİ HASTALARINDA GELİŞEN UZUN VE KISA DÖNEM KOMLİKASYONLAR

Melike Sezgin Evim[1], Canan Albayrak[2], Davut Albayrak[2], Emine Zengin[3], Nazan Sarper[3], Ebru Yılmaz[4], Ekrem Ünal[4], Adalet Meral Güneş[1], Gülnihal Özdemir[5], Hülya Üzel[6], Murat Söker[6], Funda Tayfun Küpesiz[7], Ayşenur Karabayır[8], Hüseyin Tokgöz[9], Barış Yılmaz[10], Sinan Akbayram[11], Burçak Tatlı Güneş[12], Burcu Belen[13], Can Acıpayam[14], Yusuf Ziya Aral[15], Serap Karaman[16], Ayşegül Ünüvar[16], Hale Ören[17]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[2]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[5]Kanuni Sultan Süleyman E.a. Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[7]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[8]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[9]Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[10]Marmara Üniversitesi Pendik Ea Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[11]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[12]İzmir Tepecik Ea Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[13]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[14]Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[15]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[16]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[17]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-57 **Referans Numarası: 11**

SEKSENBEŞ YAŞ VE ÜZERİNDEKİ İLERİ YAŞLI HASTALARDA KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ: ENDİKASYONLAR, MORBİDİTE VE TANI

Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Eren Gündüz[1], Cengiz Bal[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-58 **Referans Numarası: 252**

İLERİ YAŞTAKİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ NONHODGKİN LENFOMA HASTALARINDA PERFORMANS DEĞERLENDİRİLMESİNİN ETKİSİ

Sedanur Karaman Gülsaran, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-59 **Referans Numarası: 27**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA KOMORBİDİTE, NUTRİSYON VE PERFORMANS DURUMUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Buğra Sağlam, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Pınar Akyol, Mesut Tığlıoğlu, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk

Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-60 **Referans Numarası: 293**

MULTİPLE MYELOMLU HASTALARİMİZDA SARKOPENİNİN GENEL SAGKALİM UZERİNE ETKİSİ

Mahmut Bakır Koyuncu, Fatma Akbas, Eyup Nacı Tıftık

[1]Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bd

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-01 **Referans Numarası: 75**

AĞIR APLASTİK ANEMİ TANILI HASTADA AĞIR COVİD-19 PNÖMONİSİ TEDAVİSİNDE İMMÜN PLAZMA DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Fehmi Hindilerden[1], İpek Yonal Hindilerden[2], Emine Gültürk[1], Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Kadriye Kart Yaşar[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobioloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-02 **Referans Numarası: 137**

AĞIR NÖTROPENİK HASTALARDA HAYATI TEHDİT EDEN ENFEKSİYONLARDA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Begüm Şirin Koç, Ülkü Miray Yıldırm, Funda Tekkeşin, Suar Çakı Kılıç

Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-03 **Referans Numarası: 41**

COVID-19 PANDEMİSİNDE YENİ PARAMETRE: TANI ANI LAKTATK DEHİDROGENAZ(LDH)/LENFOSİT ORANI

İstemi Serin[1], Nagehan Didem Sarı[2], Mehmet Hilmi Doğu[1], Sakine Damla Açıkel[3], Gülnihal Babur[3], Avni Ulusoy[4], Mediha İrem Onar[4], Emre Cem Gökçe[3], Oğuz Altunok[3], Feyza Yaylacı Mert[3], Ayşe Karakılıç[3], Muhammed Baltık[3], Begüm Güleşir[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-04 **Referans Numarası: 230**

COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Lale Aydın Kaynar[1], Özlem Güzel Tunçcan[2], Asena Başer Dikyar[1], Başak Bostankolu[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Yağcı [1]

[1]Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-05 **Referans Numarası: 226**

ÇOCUKLUKLARDA MALİGN OLMAYAN HASTALIKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÜM SIKLIĞI VE NEDENLERİ

Suna Çelen[1], Koray Yalçın[1], Hayriye Daloğlu[2], Seda Öztürkmen[2], Dayanat Pasayev[1], Süleyman Zhumatayev[1], Volkan Hazar[1], Vedat Uygun[2], Gülsün Karasu[1,2], Akif Yeşilipek[1,2]

[1]Medicalpark Göztepe Hastanesi
[2]Medicalpark Antalya Hastanesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-06 **Referans Numarası: 150**

GÜNCEL TEDAVİLER IŞIĞINDA MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GERÇEK-YAŞAM VERİLERİ

İpek Burkut Sarıoğuz[1], Hüseyin Derya Dinçyürek[2], Yaşar Sertdemir[3], Emel Gürkan[2]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-07 **Referans Numarası: 241**

HEMATOLOJİ DERGİLERİNDE BİLİMSEL YAYINCILIK: BİLİM-ÖLÇÜSEL VE EKONOMİK BİR DEĞERLENDİRME

Gökhan Tazegül[1], Ünal Ataş[2], Turgay Ulaş[3], Tayfur Toptaş[4], Ozan Salim[2]

[1]Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[3]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-08 **Referans Numarası: 287**

İKİ OLGU NEDENİ İLE MULTİPLE MYELOMADA SERBEST HAFİF ZİNCİR KAÇIŞI VE SERBEST HAFİF ZİNCİR TAKİBİNİN ÖNEMİ

Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Serkan Güven, Elçin Erdoğan Yücel, İnci Alacacıoğlu, Fatih Demirkan, Hayri Güner Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

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

TP-09 **Referans Numarası: 149**

İN VİVO CAM MODELİNDE SİTARABİNİN ANJİYOGENEZ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

[1]Alamdar Jafarov, [2]Orkhan Farmanlı, [3]Cihan Gökdemir, [4]Melike Uysal, [5]Faruk Yıldıztekin, [6]Ömer Faruk Dönmez, [7]Mehmet Hakan Özma, [8]Osman Furkan Harmankaya, [9]Zeynep Merve Divarcı

[1]Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Moleküler Bioloji ve Genetik
[5]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp fakültesi
[6]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczaçılık Fakültesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-10 **Referans Numarası: 165**

KARIN İÇİ DEV KİTLE İLE ORTAYA ÇIKAN EKSTRAMEDÜLLER MİYELOM OLGUSU

Ece Vural, Unal Atas, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-11 **Referans Numarası: 134**

KOLAY ÇÜRÜK OLUŞUMU VE HAFİF KANAMALARLA BAŞVURAN HASTALARDA DÜŞÜK VON WİLLEBRAND ANTİJEN DÜZEYİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Mehmet Baysal, Nihan Alkış, Zafer Serenli Yeğen

Hematoloji Bölümü,bursa Şehir Hastanesi

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-13 **Referans Numarası: 42**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SEKONDER İMMUNYETMEZLİK SIKLIĞI: EVRE VE TEDAVİ İLİŞKİSİ

Osman Yokuş, İstemi Serin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-14 **Referans Numarası: 31**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TANI ANI LENFOSİT SAYISI VE İMATİNİB MOLEKÜLER YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Dogu[1], Vahit Can Çavdar[3], Elif Suyanı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-15 **Referans Numarası: 204**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE BOSUTİNİB KULLANIMINA İLİŞKİN KLİNİK DENEYİM VE PERSPEKTİFLER: TEK MERKEZ ÇALIŞMASI

İbrahim Ethem Pınar, Vildan Özkocaman, Fahir Özkalemkaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-16 **Referans Numarası: 143**

LENFOMA VE MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA KAN SAYIMININ MOBİLİZASYON KARAR AŞAMASINDAKİ ROLÜ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tarık Onur Tiryaki[1], Ahmet Burak Dirim[2], Çağlar Ünal[2], Simge Erdem[1], Senem Altay Dadın[3], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Meliha Nalçacı[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Terapötik Aferez Ünitesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-17 **Referans Numarası: 202**

MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU İLE BAŞVURAN İMCD VARYANTI OLGUSU; TAFRO SENDROMU, GEÇ AMA SÜREĞEN YANIT

Mustafa Altınkaynak[1], Ahmet Burak Dirim[2], Gülçin Yegen[3], Ahmet Gül[4], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5], Cemil Taşcıoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Nefroloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Abd
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Romatoloji Bilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-18 **Referans Numarası: 198**

METOTREKSATLA İNDÜKLENEN MUKOZİT FARE MODELİNDE IL-22 OVEREKSPRESYONU VEYA VİTAMİN D'NİN TERAPOTİK ETKİLERİ

Ebru Yılmaz[1], Zehra Büşra Azizoğlu[2, 3], Kübra Aslan[2, 3], Şerife Erdem[3], Yeşim Haliloğlu[2,3], Pınar Alisan Suna[4], Kemal Deniz[5], Abdulkadir Taşdemir[6], Sedat Per[5], Ahmet Eken[2, 3], Ekrem Ünal[1], Musa Karakükcü[1], Türkan Patıroğlu[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı
[6]Kayseri Üniversitesi Mustafa Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu Kimya Ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-19 **Referans Numarası: 112**

MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARDA FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE SAPTANAN 13. KROMOZOM DELESYONU SIKLIĞI

Yusuf Coşkun[1], Güven Çetin[2]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

■ Erişkin Akut Lösemiler

TP-20 **Referans Numarası: 86**

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALAR İÇİN PROGNOSTİK BELİRTEÇTİR: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ANALİZ

Mesut Tığlıoğlu[1], Murat Albayrak[1], Fatma Yılmaz[1], Pinar Akyol[1], Buğra Sağlam[1], Merih Reis Aras[1], Abdülkerim Yıldız[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Servihan Doğan[2], İmdat Dilek[2]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-21 **Referans Numarası: 285**

OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI TROMBOSİTOPENİDE ELTROMBOPAG KULLANIMI

Melda Özkan, Murat Yıldırım, Tuba Bulduk, Bilge Uğur, Ebru Kılıç Güneş, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-22 **Referans Numarası: 170**

PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ HASTALARINDA ERİTROSİT VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI

Şebnem Uysal Ateş[1], Özlem Tüfekçi[2], Şebnem Yılmaz[2], Veli Günal[3], Dilek İnce[4], Hatice Nur Olgun[4], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

TARTIŞMALI POSTER BİLDİRİLER

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-23 **Referans Numarası: 290**

SENKRON KLL VE PH NEGATİF MPN, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sedanur Karaman Gülsaran, Elif Gülsüm Ümit, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-24 **Referans Numarası: 187**

TEK MERKEZ PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI DENEYİMİ

Serkan Ünal[1], Özgür Mehtap[1], Ayfer Gedük[1], Sinan Mersin[1], Merve Gökçen Polat[1], Kemal Aygün[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-25 **Referans Numarası: 260**

TİP 1 GAUCHER HASTALIĞI'NDA HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE GAMMOPATİ SIKLIĞI

Maria Domenica Cappellini[1], Barry Rosenbloom[2], Marta Dragosky[3], Neal Weinreb[4], Monica Mcclain[5], Davorka Sekulic[6], Pramod Mistry[7], Ahmet Muzaffer Demir[8]

[1]Department Of Clinical Sciences And Community Health, Università Degli Studi Di Milano, Milan, Italya
[2]Cedars-sinai/tower Hematology Oncology, Beverly Hills, Ca, Usa
[3]Departamento De Oncohematología, Henry Moore Institute, Buenos Aires, Arjantin
[4]Departments Of Human Genetics And Medicine (hematology), University Of Miami Miller School Of Medicine, Miami, Fl, Abd
[5]Sanofi Genzyme, Cambridge, Ma, Abd
[6]Sanofi Genzyme, Cambridge, Ma, Abd
[7]Department Of Internal Medicine, Yale University School Of Medicine, New Haven, Ct, Abd
[8]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye (misafir Yazar)

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-001 **Referans Numarası: 173**

ELTROMBOBAG TEDAVİSİNİN NADİR YAN ETKİSİ, MYELOFİBROZİS

Tarık Ercan, Asu Fergün Yılmaz, Fatma Arıkan, Özen Oruç, Özlem Candan, Tayfur Toptaş, Işık Atagündüz, Tülin Fıratlı Tuğlular

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-002 **Referans Numarası: 176**

MULTİPL MYELOM TANILI OLGUDA COVID-19 SONRASI GELİŞEN PULMONER FİBROZİS

Fatoş Dilan Atilla[1], Nermin Keni Begendi[1], Mustafa Duran[1], Ercan Kurtipek[2]

[1]Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-003 **Referans Numarası: 177**

TEDAVİ-İLİŞKİLİ MİYELOİD NEOPLAZİLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

Burçin Sağlam[1], İrem Kapucu[1], Gülleyla Kılıç[3], Makbule Çisel Aydın Meriçöz[4], Olga Meltem Akay[2], Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-004 **Referans Numarası: 179**

SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU YAPILAN VE İZLEMİNDE KML SAPTANAN BİR OLGU SUNUMU

Ali Çağatay Bozkına[1], Filiz Yıldırım[2], Ahmet Şeyhanlı[3], Zehra Akşit[1], Serkan Yıldız[2], Fatih Demirkan[3], Güner Hayri Özsan[3], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-005 **Referans Numarası: 181**

ROSAİ- DORFMAN-DESTOMBES HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Derviş Murat Akkurd, Abdi İbrahim Halil Sönmez, Ali Tekbaş, Handan Haydaroğlu Şahin, Vahap Okan

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-006 **Referans Numarası: 53**

EŞ ZAMANLI AKUT MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANISI ALAN HASTA

Atakan Tekinalp[1], Taha Ulutan Kars[1], Hamdi Turhan[2], Hatice Zeynep Dikici[1], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-007 **Referans Numarası: 185**

R-CHOP PROTOKOLÜNE ALTERNATİF BİR TEDAVİ MÜMKÜN MÜ?

Kemal Aygün, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Merve Gökçen Polat, Emel Merve Yenihayat, Pınar Tarkun, Abdullah Hacihanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-008 **Referans Numarası: 186**

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İMATİNİB MESİLAT TEDAVİSİ

Demet Çekdemir[1], Mehmet Gündüz[2]

[1]Sbü, Tc Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir
[2]Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-009 **Referans Numarası: 93**

PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ: DÖRT OLGU İLE NADİR BİR ANTİTE

Melda Özkan, Ebru Kılıç Güneş, Selim Sayın, Bilge Uğur, Tuba Kiraz, Murat Yıldırım, Büşra Akay Hacan, Alpaslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-010 **Referans Numarası: 94**

DİRENÇLİ ALK POZİTİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMADA BRENTUKSİMAB VEDOTİN VE DHAP KOMBİNASYON TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Hayrunnisa Albayrak, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Merve Gökçen Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-011 **Referans Numarası: 95**

CASTLEMAN HASTALIĞI SEYRİNDE HODGKİN HASTALIĞI GELİŞİMİ; OLGU SUNUMU

Atakan Tekinalp[1], Aslı Nur Avcı[2], Hatice Zeynep Dikici[1], Taha Ulutan Kars[1], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-012 **Referans Numarası: 192**

HODGKİN LENFOMADA EVEROLİMUS DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Ali Tekbaş, Derviş Murat Akkurd, Abdi İbrahim Halil Sönmez, Handan Haydaroğlu Şahin, Vahap Okan

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-013 **Referans Numarası: 193**

INTRAUTERİN GELİŞİM GERİLİĞİNE YOL AÇAN GEBELİKLERDE KORD KANINDA TFH HÜCRELERİNİN İNCELENMESİ

Alper Özcan[1], Yeşim Haliloğlu[2, 3], Şerife Erdem[2, 3], Zehra Büşra Azizoğlu[2, 3], Ayten Biçer[2,3], Özcan Yeniay Özarslan[4], Ömer Kılıç[4], Fatma Zehra Okuş[2, 3], Halit Canatan[2], Musa Karakükçü[1], Semih Zeki Uludağ[5], Mehmet Serdar Kütük[6], Ahmet Eken[2, 3], Ekrem Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ana Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[3]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Erciyes Üniversitesitıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı
[6]Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-014 **Referans Numarası: 10**

COVİD-19 İNFEKSİYONU SEYRİNDE EŞ ZAMANLI GELİŞEN AĞIR İMMÜNHEMOLİTİK ANEMİ

Fehmi Hindilerden[1], İpek Yönal Hindilerden[2], Zuhal Yeşilbağ[3], Kadriye Kart Yaşar[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Istanbul Üniversitesi Istanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobioloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-015 **Referans Numarası: 57**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR: TANI BAZLI TEDAVİ SEÇİMİ VE SONUÇLARI

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-016 **Referans Numarası: 199**

PRİMER KUTANÖZ FOLİKÜL MERKEZ HÜCRELİ LENFOMA

Saadet Akarsu[1], Mine Bağışlar[2], Hilal Balta[3]

[1]Fırat Üniveritesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bd, Elazığ
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Elazığ
[3]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ad, Elazığ

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-017 **Referans Numarası: 203**

DAPSON KULLANIMIYLA PREZENTE OLAN GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI OLUŞAN HEMOLİTİK ANEMİ OLGUSU

Ali Doğan

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-018 **Referans Numarası: 101**

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ATRA İLE POSAKONAZOL ETKİLEŞİMİ SONUCU GELİŞEN HİPERKALSEMİ

Hacer Berna Afacan Öztürk, Murat Albayrak, Senem Maral, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Pınar Akyol, Mesut Tığlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

POSTER BİLDİRİLER

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-019 **Referans Numarası: 102**

ANAGRELİD TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN KAYIT EDİLDİĞİ ÇOK MERKEZLİ, PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Osman İlhan[1], Gülsüm Özet[2], Burhan Turgut[3], Mehmet Hilmi Doğu[4], Salih Aksu[5], Birol Güvenç[6], Vahap Okan[7], Ali İhsan Gemici[8], Ömür Gökmen Sevindik[9], Şeyhmuz Ertop[10], Ali Ünal[11], Didar Yanardağ Açık[12], Hakan Keski[13], İnci Alacacıoğlu[14], Birgül Öneç[15], Oktay Bilgir[16], Güven Çetin[17], Tülin F. Tuğlular[18]

[1]Ankara Üniversitesi;
[2]Ankara Numune Hastanesi;
[3]Namık Kemal Üniversitesi;
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[5]Hacettepe Üniversitesi;
[6]Çukurova Üniversitesi;
[7]Gaziantep Üniversitesi;
[8]Sanliurfa Mehmet Akif Inan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[9]Firat Universitesi;
[10]Bülent Ecevit Üniversitesi;
[11]Erciyes Üniversitesi;
[12]Sağlık Bilimleri Universitesi, Adana Şehir Hastanesi;
[13]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[14]Dokuz Eylul Üniversitesi;
[15]Düzce Üniversitesi;
[16]İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[17]Bezmi Alem Üniversitesi;
[18]Marmara Üniversitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-020 **Referans Numarası: 206**

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ İLE İLİŞKİLİ ANOREKTAL YERLEŞİMLİ PLAZMABLASTİK LENFOMA OLGUSU

Taner Tan[1], Selin Berk[2], Hale Bülbül[2], Yusuf Ulusoy[2], Ayşegül Zobi Akpolat[1], Zeynep Karaali[1], Rafet Eren[2], Mesut Ayer[2], Betül Aytekin[3], Nur Büyükpınarbaşılı[3]

[1]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji
[3]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-021 **Referans Numarası: 58**

APPENDİSİT İLE PRESENTE OLAN MYELOİD SARKOM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Fatma Yılmaz, Murat Albayrak, Pınar Akyol, Buğra Sağlam, Mesut Tığlıoğlu, Merih Reis Aras, Hacer Berna Afacan Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştıma Hastanesi,hematoloji Bölümü,ankara,turkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-022 **Referans Numarası: 207**

NADİR BİR MYELOM VAKASI: AUER-ROD BENZERİ İNTRASİTOPLAZMİK İNKLÜZYON CİSİMCİKLİ MYELOM

Sevilay Süreyya Ermis[1], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Müfide Okay Özgeyik [2], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-023 **Referans Numarası: 59**

YÜKSEK DOZ SİTOZİN ARABİNOSİD SONRASI GELİŞEN AKUT SEREBELLAR SENDROM: OLGU SUNUMU

Fatma Yılmaz, Mesut Tığlıoğlu, Pınar Akyol, Merih Reis Aras, Buğra Sağlam, Senem Maral, Ümit Yavuz Malkan, Murat Albayrak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştıma Hastanesi,hematoloji Bölümü,ankara,turkiye

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-024 **Referans Numarası: 104**

BEYİN OMURİLİK SIVISI POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE BCR-ABL POZİTİFLİĞİ SAPTANAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VAKASI

Mürüvvet Seda Aydın, Mustafa Kemal Yeniay, Emel İşleyen, Gülten Korkmaz Akat, Funda Ceran, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-025 **Referans Numarası: 211**

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ BULUNAN HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI YÖNETİM: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ufuk Demirci, Sedanur Gülsaran, Volkan Baş, Elif G. Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-026 **Referans Numarası: 212**

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİLİ HASTADA SUBKORNEAL PUSTULER DERMATOZİSİN MULTPLE MYELOM BENZERİ TEDAVİ EDİLMESİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Gülsaran, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif G. Ümit, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-027 **Referans Numarası: 107**

12 YIL SONRA DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA TRANSFORME OLAN SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA OLGUSU

Melda Özkan, Bilge Uğur, Murat Yıldırım, Ebru Kılıç Güneş, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-028 **Referans Numarası: 213**

NADİR GÖZLENEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ ALT TİPİ - MYELOFİBROZİSİN EŞLİK ETTİĞİ AKUT PANMYELOZİS: OLGU SUNUMU

Ufuk Demirci[1], Sedanur Gülsaran[1], Volkan Baş[1], Busem Binboğa Kurt[2], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif G. Ümit[1], Fulya Özpuyan[2], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-029 **Referans Numarası: 8**

TEK BAŞINA ORAL DEMİR ŞELATÖRÜ İLE DERİN ANEMİDE DÜZELME İZLENEN BİRİNCİL MYELOFİBROZ VAKASI

Mürüvvet Seda Aydın, Zehra Narlı Özdemir, Mehmet Sezgin Pepeler, Merve Pamukçuoğlu, Gülten Korkmaz Akat, Ahmet Kürşad Güneş, Funda Ceran, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-030 **Referans Numarası: 110**

MAXİLLER SİNUS KAYNAKLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI OLGU SUNUMU

Kübra Yücel, Gular Novruzlu, Tuğba Çetintepe, Demet Kiper Ünal, Şerife Solmaz, Kadriye Bahriye Payzın

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-031 **Referans Numarası: 217**

IMMUN TROMBOSİTOPENİDE TEDAVİ İLİŞİKİLİ PSİKOZ

Sedanur Karaman Gülsaran, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-032 **Referans Numarası: 60**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA YENİ PROGNOSİTİK GÖSTERGELER: NÖTROFİL-LENFOSİT VE MONOSİT-LENFOSİT ORANLARI

Burçak Demir[2], İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1]

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

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-033 **Referans Numarası: 219**

KLİNİK PRATİKTE ELTROMBOPAG GÜVENİLİRLİĞİ: İKİ OLGU SUNUMU

Müfide Okay Özgeyik

Eskişehir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-034 **Referans Numarası: 111**

OLGU SUNUMU: SİTARABİN İLİŞKİLİ TOKSİSİTE Mİ? ENFEKSİYON MU?

Atakan Tekinalp[1], Seda Çoban[2], Hatice Zeynep Dikici[1], Taha Ulutan Kars[1], Celalettin Korkmaz[3], Necdet Poyraz[4], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
[4]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

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

P-035 **Referans Numarası: 220**

TEK MERKEZ HEMAFAGOSİTOZ TABLOSU YÖNETİMİ TECRÜBESİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Karaman, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif G. Ümit, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-036 **Referans Numarası: 221**

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PRES VE WERNİCKE ENSEFALOPATİSİ İLE KOMPLİKE OLAN BİR OLGU

Gülkan Özkan[1], Yasemin Çınar[4], Burcu Örmeci[2], Gazanfer Ekinci[3], Ali Hakan Kaya[5], Atilla Özkan[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yeditepe Üniversitesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
[3]Yeditepe Üniversitesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı
[4]Yeditepe Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri
[5]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-037 **Referans Numarası: 223**

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA SONRASI GELİŞEN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ

Büşra Akay Hacan, Tuba Bulduk, Ebru Kılıç Güneş, Melda Özkan, Bilge Uğur, Selim Sayın, Murat Yıldırım, Alparslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-038 **Referans Numarası: 114**

İMATİNİB MESİLAT KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ PERİKARDİYAL TAMPONAD: OLGU SUNUMU

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

[1]Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-039 **Referans Numarası: 224**

ATEŞİN EŞLİK ETTİĞİ İLERLEYİCİ BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ANAZARKA TİPİ ÖDEM: TAFRO SENDROMU

Simge Erdem[1], Ece Ük[2], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Ahmet Burak Dirim[3], Murat Köse[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd
[3]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Nefroloji Bd

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-040 **Referans Numarası: 225**

DİRENÇLİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA İBRUTİNİB İLİŞKİLİ SİSTEMİK ASPERGİLLOZİS

Umur Anıl Pehlivan[1], Semra Paydaş[2], Hasan Bilen Onan[1], Emre Karakoç[2], Ahmet Sezer[3], Reyhan Küçükkaya[4]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ad
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad
[3]Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi Yüreğir Başkent Hastanesi İç Hastalıkları Ad
[4]İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Ad

POSTER BİLDİRİLER

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-041 **Referans Numarası: 115**

YAYGIN LENFADENOPATİ İLE SUNULAN HIV İLİŞKİLİ HHV-8 POZİTİFLİĞİ BİRLİKTELİĞİNDE AYIRICI TANI: VAKA SUNUMU

Senem Maral[1], Bugra Sağlam[1], Mesut Tıglıoglu[1], Merih Reis Aras[1], Pınar Akyol[1], Berna Afacan Özturk[1], Umit Yavuz Malkan[1], Unsal Han[2], Murat Albayrak[1]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[2]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-042 **Referans Numarası: 61**

TOKSİK HEPATİT NEDENİYLE TETKİK EDİLEN HASTADA NADİR BİR PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİSİ: IG M MGUS

İstemi Serin[1], Vahit Can Çavdar[2]

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

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-043 **Referans Numarası: 117**

NADİR BİR HASTANE İNFEKSİYONU VE SEPSİS ETKENİ: SPHINGOMONAS PAUCIMOBILIS (OLGU SUNUMU)

Şebnem İzmir Güner

Memorial Şişli Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi-hematoloji Kliniği,istanbul

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-044 **Referans Numarası: 227**

COVID19 PANDEMİSİNDE İLERİ EVRE, YÜKSEK RİSKLİ LENFOMA HASTALARIMIZDA İLK SIRA TEDAVİDE BRENTUKSİMAB VEDOTİN DENEYİMİMİZ

Nermin Keni Begendi[1], Fatoş Dilan Atilla[1], Mustafa Duran[1], Mustafa Erol[2]

[1]S.b.ü Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]S.b.ü Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-046 **Referans Numarası: 229**

İKİ OLGU SEBEBİYLE HEMATOLOJİK KANSERLERİN AİLESEL GEÇİŞİNE BİR BAKIŞ

Volkan Baş, Sedanur Karaman Gülsaran, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-047 **Referans Numarası: 118**

TEDAVİYE DİRENÇLİ EVANS SENDROMU İLE BİRLİKTE FAKTÖR 12 EKSİKLİĞİ OLAN OLGU SUNUMU

Emel İşleyen, Funda Ceran, Ahmet Kürşad Güneş, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-048 **Referans Numarası: 231**

PANSİTOPENİ VE DERMAL TROMBOZ İLE PRESENTE OLAN COVID-19 OLGUSU

Tayfun Elibol, Şeyma Maraşlı, Büşra Güleç, Emrah Kılıçaslan, Işıl Erdoğan Özünal, Erman Öztürk

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-049 **Referans Numarası: 120**

NADİR KANAMA BOZUKLUKLARINDA ISTH-BAT KANAMA SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melda Özkan, Selim Sayın, Murat Yıldırım, Tuba Bulduk, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-050 **Referans Numarası: 232**

KML OLGULARINDA PH KROMOZOMUNA EK KROMOZOMAL ANOMALİLER VE VARYANT T(9;22); TEK MERKEZ DENEYİMİ

Beyhan Durak Aras[1], Sevgi Işık[1], Eren Gündüz[2], Mert Burak Raşan[1], Gülçin Günden[1], Oğuz Çilingir[1], Ebru Erzurumluoğlu Gökalp[1], Sevilhan Artan[1], Olga Meltem Akay[3]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad.
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-051 **Referans Numarası: 121**

SANTRAL DİYABET İNSİPİTUS KLİNİĞİ İLE BİRLİKTE HODGKİN DIŞI LENFOMA: OLGU SUNUMU

Ayşegül Binboğa Çölbeyi, Emel İşleyen , Gülten Korkmaz, Funda Ceran , Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-052 **Referans Numarası: 234**

FUSARİUM SPP İLE SİNUPULMONER İNFEKSİYON: HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE İKİNCİ SIKLIKTA KÜF MANTARI İNFEKSİYONU

Özden Özlük[1], Beyza Oluk[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Lale Soltanova[2], Damla Altunok[2], Ezgi Yılmaz[3], Çağla Keskin Sarıtaş[3], Levent Aydemir[4], Doğu Vurallı Bakkaloğlu[5], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Ad
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Ve Boğaz Hastalıkları Ad
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Ad

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-053 **Referans Numarası: 123**

ÇOK GEÇ TEKRARLAYAN HODGKİN LENFOMA VAKASI; NÜKS? İKİNCİ PRİMER? SEKONDER MALİGNİTE?

Tuba Bulduk, Melda Özkan, Selim Sayın, Büşra Akay Hacan, Alparslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

POSTER BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-054 **Referans Numarası: 124**

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİDE ALL-TRANS RETİNOİK ASİT TEDAVİSİ İLE TETİKLENEN RETİNOİD DERMATİTİ VE GENİTAL ÜLSER

Ebru Kılıç Güneş, Melda Özkan, Tuba Bulduk, Selim Sayın, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-055 **Referans Numarası: 237**

HODGKİN LENFOMA HASTALIĞI'NDA BORDETELLA PERTUSSİS ENFEKSİYONU OLGUSU

Merve Gökçen Polat, Ayfer Gedük , Özgür Mehtap, Serkan Ünal, Sinan Mersin , Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-056 **Referans Numarası: 238**

MİYELOM HASTALARINDA OSTEOPOROZ İLE PATOLOJİK KIRIK İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Senem Maral, Murat Albayrak, Berna Afacan Öztürk, Fatma Yılmaz, Abdulkerim Yıldız

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-057 **Referans Numarası: 240**

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARIMIZDA VENETOKLAKS-AZASİTİDİN TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Soykan Biçim, Ahmet Sarıcı, İlhami Berber, Mehmet Ali Erkurt, Emin Kaya, İrfan Kuku

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniği

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-058 **Referans Numarası: 129**

MERKEZİMİZDE AML VE MDS'DE SON BİR YILDAKİ DESİTABİN TEDAVİ SONUÇLARI

Ceren Dilan Aydın[1], Gular Novruzlu[1], Demet Kiper Ünal[2], Tuğba Çetintepe[2], Şerife Solmaz[2], Bahriye Payzın[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Abd
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-059 **Referans Numarası: 242**

KONKOMİTAN KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ VE EKSTRANODAL DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Elçin Erdoğan Yücel, Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Serkan Güven, Fatih Demirkan, Güner Hayri Özsan, İnci Alacacıoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilimdalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-060 **Referans Numarası: 245**

KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ İLE KARIŞAN PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİ

Ayça Koca Yozgat, Arzu Yazal Erdem, Dilek Kaçar, Namık Yaşar Özbek, Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-061 **Referans Numarası: 132**

AKUT MYELOSİTER LÖSEMİ MRD TAKİBİNDE AKIM SİTOMETRİK OLARAK NORMALDEN FARKLI GELİŞİMİN (DFN) TESPİTİ

Mesude Falay[1], Ramazan Öcal[2], Emine Betül Tavil[3], Yahya Laleli[1]

[1]Ankara Düzen Laboratuvarı
[2]Ankara Liv Hastanesi
[3]İstanbul Medistate Hastanesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-062 **Referans Numarası: 246**

VORİKONAZOL VE ALL TRANS RETİNOİK ASİT BİRLİKTE KULLANIMINA BAĞLI HİPERKALSEMİ

Ayça Koca Yozgat, Yunus Murat Akçabelen, Yasemin Ünal, Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-063 **Referans Numarası: 247**

SARS- COV 2 ENFEKSİYONU SIRASINDA TANI KOYULAN TALASEMİ İNTERMEDİA: OLGU SUNUMU

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi
[2]Kto Karatay Üniversitesi Karatay Tıp Fakültesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-064 **Referans Numarası: 248**

KONJENİTAL ANTİTROMBİN- III EKSİKLİĞİNE BAĞLI BRAKİAL ARTER TROMBOZU

Ayça Koca Yozgat, Seda Şahin, Turan Bayhan, Dilek Gürlek Gökçebay, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-065 **Referans Numarası: 249**

LİNGUAL TONSİL KAYNAKLI DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI OLGU SUNUMU

Gular Novruzlu, Kübra Yücel, Tuğba Çetintepe, Demet Kiper Ünal, Şerife Solmaz, Kadriye Bahriye Payzın

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-066 **Referans Numarası: 250**

KONJENİTAL PROTEİN C EKSİKLİĞİ VE SEREBELLAR AGENEZİ OLGUSU

Ayça Koca Yozgat, Yunus Murat Akçabelen, Volkan Köse, Dilek Gürlek Gökçebay, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-067 **Referans Numarası: 253**

FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ VE KALITSAL TROMBOFİLİLİ HASTADA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ YÖNETİMİ VE FOLLİKÜLER LENFOMA

Gülten Korkmaz Akat, Ahmet Kürşad Güneş, Muhammed Ateş, Funda Ceran, Simten Dağdaş , Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-068 **Referans Numarası: 254**

CORONAVİRUS DİSEASE-2019 (COVID-19) ENFEKSİYONU SIRASINDA TANI KOYULAN TALASEMİ İNTERMEDİA

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi
[2]Kto Karatay Üniversitesi Karatay Tıp Fakültesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-069 **Referans Numarası: 138**

AML KONSOLİDASYONDA SİTARABİN İLE ANTRASİKLİN BAZLI KEMOTERAPİLER İLE DÖNÜŞÜMLÜ VERİLEN SİTARABİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Haluk Demiroğlu, Elifcan Aladağ, Yahya Büyükaşık, Mustafa Velet, Salih Aksu, Nilgün Sayınalp, İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, Osman İlhami Özcebe, Hakan Göker

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-070 **Referans Numarası: 256**

MİKOZİS FUNGOİDES OLGUSU

Saadet Akarsu[1], Demet Çiçek[1], İlknur Çalık[1], Mine Bağışlar[1]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bd, Elazığ
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ad, Elazığ

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-071 **Referans Numarası: 139**

LÖSEMİ TANISIYLA TEDAVİ GÖREN ÇOCUKLARIN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARINDA ÖNEMLİ NEDEN: SANTRAL VENÖZ KATETER ENFEKSİYONLARI

Funda Tekkeşin, Begüm Şirin Koç, Ülkü Miray Yıldırım, Serap Sak Güler, Bedia Karnak, Suar Çakı Kılıç

Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-072 **Referans Numarası: 258**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR ÇOCUKTA NADİR BİR ENFEKSİYON ETKENİ: CANDİDA PELLİCULOSA

Ferdanur Demirtaş, Yunus Murat Akcabelen, Ayça Koca Yozgat, Belgin Gülhan, Neşe Yaralı

Sbü Ankara Şehir Hastanesi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-073 **Referans Numarası: 142**

AKUT KORONER SENDROM GELİŞEN AKUT PROMYELOSİTER LÖSEMİ OLGUSUNUN YÖNETİMİ

Emrah Kılıçaslan[1], Tayfun Elibol[1], Erman Öztürk[1], Işıl Özünal Erdoğan[1], Haldun Öner[2], Büşra Güleç[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-074 **Referans Numarası: 261**

BÖBREĞİ TUTAN DÜŞÜK GRADE NON-HODGKİN LENFOMANIN İBRUTİNİB İLE TEDAVİSİ

Ünal Ataş[1], Mehmet Hünür[2], Fadime Nurcan Alhan[1], Ece Vural[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], [1]

[1]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-075 **Referans Numarası: 262**

LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN ÇOCUKLARDA COVID-19 PANDEMİSİNİN TEDAVİ SÜRECİNE ETKİSİ

Dilek Gürlek Gökçebay, Yunus Murat Akcabelen, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-076 **Referans Numarası: 265**

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN MALFORMASYON GELİŞMEDEN DÜŞÜK AĞIRLIKLI İNFANT DOĞURAN PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİK HASTA

Serkan Güven, Seval Akpinar, Burhan Turgut

Namık Kemal Üniversitesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-077 **Referans Numarası: 12**

MACİTENTAN İLİŞKİLİ OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ

Esra Turan Erkek[1], Nevra Karademir[2]

[1]Sbü Dr Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Departmanı
[2]Sbü Dr Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-078 **Referans Numarası: 268**

2017-2019 YILLARI ARASINDA ESOGÜ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA ANTİKOR TARAMA ÇALIŞILAN HASTALARIN ANALİZİ

Özgür Ceylan [2], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz [1]

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

POSTER BİLDİRİLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-079 **Referans Numarası: 144**

FAKTÖR V EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA OVER KİST RÜPTÜRÜ

Bilge Uğur, Melda Özkan, Murat Yıldırım, Büşra Akay Hacan, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi-erişkin Hematoloji Ve Kemik İliği Ünitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-080 **Referans Numarası: 271**

BÖBREK NAKLİ SONRASI GELİŞEN POST-TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emine Ayça Nalbantoğlu[1], Hakan Kalyon[2], Emre Osmanbaşoğlu[2], Helin Masyan[1], Harun Aslan[1], Ümit Barbaros Üre[2], Olga Meltem Akay[2], Ahmet Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]Koç Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-081 **Referans Numarası: 71**

TEDAVİ DİRENÇLİ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA VAKASINDA ETİYOLOJİ: METASTATİK ADENOKARSİNOM

İstemi Serin[1], Hilal Feyza Sungurlu[2], Bilgehan Bezirhan[2]

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

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-082 **Referans Numarası: 272**

BAĞIŞIKLIK (İMMUN) ARACILI APLASTİK ANEMİ

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi
[2]Kto Karatay Üniversitesi Karatay Tıp Fakültesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-083 **Referans Numarası: 72**

İKİ OLGUDA YENİ BİR FLT3 İNHİBİTÖRÜ: GİLTERİTİNİB DENEYİMİ

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu, Osman Yokuş, Mustafa Pehlivan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-084 **Referans Numarası: 146**

CD23 KO-EKSPRESYONU VE DİFFÜZ BÜYÜME PATERNİ GÖSTEREN FOLİKÜLER LENFOMA: 6 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşenur Arslan[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Tural Pashayev[1], Derya Demir[2], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Mine Hekimgil[2], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-085 **Referans Numarası: 274**

KARACİĞERDE METASTATİK HASTALIK BENZERİ TUTULUM GÖSTEREN MULTİPL MİYELOM

Serkan Güven, Boran Yavuz, İnci Alacacioğlu, Ahmet Şeyhanlı, Elçin Erdoğan Yücel, Aylin Fatma Karataş, Mustafa Seçil, Sermin Özkal, Fatih Demirkan, Güner Hayri Özsan

9 Eylül Üniversitesi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-086 **Referans Numarası: 275**

RELAPS/REFRAKTER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASINDA İBRUTİNİB MONOTERAPİSİ: İKİ OLGU SUNUMU

Boran Yavuz[1], Ahmet Şeyhanlı[2], Fatih Demirkan[1], Serkan Güven[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Aylin Fatma Karataş[1], Hayri Güner Özsan[1], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Sivas Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-087 **Referans Numarası: 281**

ÇOKLU İLAÇ YAN ETKİSİNİN GÖRÜLDÜĞÜ KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML) YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Zehra Akşit[1], Hande Oğul Hıncal[2], Ali Çağatay Bozkına[1], Yusuf İzzettin Alihanoğlu[4], Nil Güler[2], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-088 **Referans Numarası: 76**

DİL KÖKÜ BİYOPSİSİ İLE TANI ALAN ALK (-) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA VAKASI

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Merih Reis Aras[1], Senem Maral[1], Abdülkerim Yıldız[2], Ümit Yavuz Malkan[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştıma Hastanesi,hematoloji Bölümü,ankara,turkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Bölümü,çorum,türkiye

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-089 **Referans Numarası: 78**

PRİMER MYELOFİBROZİS İLE POST POLİSİTEMİA VERA / ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ MYELOFİBROZİS TANILI HASTALARIN ANALİZİ

Pınar Akyol, Abdulkerim Yıldız, Murat Albayrak, Hacer Berna Afacan Öztürk, Senem Maral, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Buğra Sağlam, Mesut Tığlıoğlu, Ümit Yavuz Malkan

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-090 **Referans Numarası: 79**

NADİR BİR VAKA: SPONTAN TİBİA KIRIĞI İLE PRESENTE OLAN RİCHTER SENDROMU

Pınar Akyol, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

POSTER BİLDİRİLER

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-091 **Referans Numarası: 284**

OLGULARLA HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aylin Fatma Karataş[1], Boran Yavuz[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Gerçek Can[2], Serkan Güven[1], Fatih Demirkıran[1], Hayri Güner Özsan[1], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-092 **Referans Numarası: 286**

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI TROMBOSİTOPENİDE ELTROMBOPAG KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melda Özkan, Selim Sayın, Tuba Bulduk, Büşra Akay Hacan, Alparslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-093 **Referans Numarası: 288**

BLİNATUMOMAB İLİŞKİLİ SİTOKİN FIRTINASI: STEROİD İLE YÖNETİM

Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Elçin Erdoğan Yücel, Serkan Güven, Fatih Demirkan, İnci Alacacıoğlu, Hayri Güner Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-094 **Referans Numarası: 15**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA BRUSELLOZ VE HEPATİT B VİRÜSÜ SEROPOZİTİFLİĞİ SIKLIĞI

Ömer Ekinci[1], Senar Ebinç[2], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-095 **Referans Numarası: 14**

COVİD-19 ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ OTOİMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Fehmi Hindilerden[1], İpek Yönal Hindilerden[2], Emre Akar[1], Kadriye Kart Yaşar[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-096 **Referans Numarası: 82**

MULTİPLE MYELOM İLE TAKİP EDİLEN OLGULARDA SOLİD MALİGNİTE GÖRÜLME SIKLIĞI VE DAĞILIMI

Tuğba Şahin[1], Vefki Gürhan Kadıköylü[2], Ali Zahit Bolaman[3], İrfan Yavaşoğlu[3], Nesim Akın[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,dahiliye Anabilim Dalı,aydın
[2]Özel Kent Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı,izmir
[3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bilim Dalı,aydın

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-097 **Referans Numarası: 291**

EBV ENFEKSİYONU VE ÇOKLU KROMOZOM ANOMALİLERİ OLAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUK HASTA

Dilek Kaçar, Ayça Koca Yozgat, Seda Şahin, Yunus Murat Akçabelen, Fatma Burçin Kurtipek, Dilek Gürlek Gökçebay , Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-098 **Referans Numarası: 292**

YAPISAL YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR BOZUKLUĞU SENDROMU ZEMİNİNDE GELİŞEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Dilek Kaçar, Ayça Koca Yozgat, Seda Şahin , Yunus Murat Akçabelen, Fatma Burçin Kurtipek, Dilek Gürlek Gökçebay, Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-099 **Referans Numarası: 17**

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN FİRST-LİNE TEDAVİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Ömer Ekinci[1], Senar Ebinç[2], Mehmet Aslan[1], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-100 **Referans Numarası: 18**

TÜRKİYE'NİN DOĞUSUNDAKİ BİR İLDEKİ İLERİ YAŞ HASTA POPÜLASYONUNDA ANEMİ SIKLIĞI: BİR KESİTSEL ÇALIŞMA

Ömer Ekinci[1], Elif Eker[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-101 **Referans Numarası: 19**

SAĞLIKLI İNSANLARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ(MPV) VE TROMBOSİT SAYISI CİNSİYETE VE GÜNLERE GÖRE DEĞİŞİM GÖSTEREBİLİR Mİ?

Ömer Ekinci[1], Senar Ebinç[2], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-102 **Referans Numarası: 20**

SEKONDER MİYELOFİBROZİSE İLERLEMEYİ ÖRGÖRMEDE SHEAR-WAVE ELASTOGRAPHY (SWE) YÖNTEMİ İLE DALAK SERTLİĞİ ÖLÇÜMÜ.

Ömer Ekinci[1], Mesut Özgökçe[2], Ensar Turko[2], Mustafa Merter[1]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

POSTER BİLDİRİLER

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-103 **Referans Numarası: 152**

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ OLGUDA STEROİD İLİŞKİLİ HİPOFİBRİNOJENEMİ

Tayfun Elibol, Haldun Öner, Emrah Kılıçaslan, Işıl Erdoğan Özünal, Erman Öztürk

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-104 **Referans Numarası: 21**

SPLENEKTOMİ İLE BAŞARILI BİR ŞEKİLDE TEDAVİ EDİLEN COOMBS-NEGATİF OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR OLGU

Ömer Ekinci[1], Mehmet Aslan[1], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[1]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-105 **Referans Numarası: 22**

MİKROANJİYOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ TABLOOSU İLE BAŞVURAN MİDE TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOMDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Ömer Ekinci, Mustafa Merter, Mehmet Aslan

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-106 **Referans Numarası: 23**

KOLESTATİK SARILIK İLE PREZENTE OLAN DUODENAL AMPULLA YERLEŞİMLİ İZOLE MİYELOİD SARKOM: ÇOK NADİR BİR VAKA

Ömer Ekinci[1], Mustafa Merter[1], Mehmet Aslan[1], İlknur Çalık[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-107 **Referans Numarası: 89**

EŞ ZAMANLI NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK:KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ VE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

Mesut Tığlıoğlu, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Ümit Yavuz Malkan, Pınar Akyol, Murat Albayrak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diskapi Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-108 **Referans Numarası: 156**

ECLUZİMAB ALMAYI REDDEDEN PNH TANILI HASTADA ACİL DOĞUM SONRASI GELİŞEN MASİF TROMBOZ OLGUSU

Vedat Aslan, İlknur Nizam Özen, Ramazan Erdem, Mesut Göçer, Fatma Aykaş, Mehmet Çelik, Gülay Çetin, Erdal Kurtoğlu

Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-109 **Referans Numarası: 28**

POLİSİTEMİA VERA SONRASI GELİŞEN PERİFERAL T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Zeynep Dikici, Atakan Tekinalp, Taha Ulutan Kars, Sinan Demircioğlu, Özcan Çeneli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-110 **Referans Numarası: 159**

HODGKİN LENFOMALI HASTALARIMIZIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sevil Avcı[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Eren Gündüz[1], Ertuğrul Çolak[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkarı Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-111 **Referans Numarası: 30**

BAŞLAGIÇ KARACİĞER VE DALAK FLUORODEKSİGLUKOZ DÜZEYİNİN TEDAVİ BAŞARISI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

İstemi Serin[1], Aysel Ünver Özkahraman[2], Mehmet Hilmi Doğu[1]

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-112 **Referans Numarası: 32**

COVID-19 PNÖMONİSİ Mİ HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM MU?

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Mediha İrem Onar[2], Avni Ulusoy[2]

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

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-113 **Referans Numarası: 33**

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA MUKORMİKOZİS DEĞERLENDİRME VE SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİM

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Nagehan Didem Sarı[2], Tolga Kırgezen[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak, Burun, Boğaz Kliniği

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-114 **Referans Numarası: 34**

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VAKASINDA İZOLE PERİKARDİYEL NÜKS: OLGU SUNUMU

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Avni Ulusoy[2], Mediha İrem Onar[2]

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

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-115 **Referans Numarası: 35**

İZOLE NAZOFARENGEAL KİTLE AYIRICI TANISINDA NADİR BİR HASTALIK: SOLİTER PLAZMOSİTOM

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-116 **Referans Numarası: 36**

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNURİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS BİRLİKTELİĞİ

İstemi Serin, Osman Yokuş, Hasan Göze

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-117 **Referans Numarası: 37**

İZOLE TROMBOSİTOZ İLE PREZENTE OLAN İKİ KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ VAKASI

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Elif Suyanı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-118 **Referans Numarası: 38**

BİLATERAL ŞİLOTORAKS AYIRICI TANISINDA NADİR BİR HASTALIK: WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

İstemi Serin[1], Harun Muğlu[2], Mehmet Hilmi Doğu[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]

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

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-119 **Referans Numarası: 39**

MİYELOFİBROZDA TANI ANI FERRİTİN VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ-SPLENOMEGALİ İLİŞKİSİ

Osman Yokuş, İstemi Serin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-120 **Referans Numarası: 40**

60 YAŞ ALTI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ALT GRUP ANALİZİ: TEK MERKEZ VERİLERİ

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-121 **Referans Numarası: 43**

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE LENFOSİT MONOSİT ORANININ PROGNOSİTİK ROLÜ

Osman Yokuş, İstemi Serin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-122 **Referans Numarası: 161**

MULTİPL MİYELOMLU BİR HASTADA BORTEZOMİB VE SİKLOFOSFAMİD UYGULAMASINA BAĞLI GELİŞEN KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ

Ece Vural[1], Emine Akkaya[2], Fadime Nurcan Alhan[1], Unal Atas[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

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

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-123 **Referans Numarası: 45**

POSTTRAVMATİK CİLT ALTI KANAMA İLE BAŞVURAN FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ OLGUSU

Merih Reis Aras[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Buğra Sağlam[1], Pınar Akyol[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Çağrı Alan[2], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-124 **Referans Numarası: 46**

NADİR BİR T HÜCRE MALİGNİTE OLGUSU; T PROLENFOSİTİK LÖSEMİ

Merih Reis Aras[1], Murat Albayrak[1], Pınar Akyol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Fatma Yılmaz[1], Abdülkerim Yıldız[2], Senem Maral[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-125 **Referans Numarası: 47**

NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA VE METASTATİK KOLON ADENOKARSİNOM BİRLİKTELİĞİ; OLGU SUNUMU

Merih Reis Aras[1], Pınar Akyol[1], Buğra Sağlam[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Abdülkerim Yıldız[2], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-126 **Referans Numarası: 167**

MYELOMATÖZ MENENJİT OLGU SUNUMU

Şeyma Canavar[1], Ali Çağatay Bozkına[1], Serkan Güven[2], Mehmet Ali Özcan[2]

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

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-127 **Referans Numarası: 48**

TEDAVİYE DİRENÇLİ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA İLE PREZENTE OLAN TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOM VAKASI

Ümit Yavuz Malkan[1], Murat Albayrak[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1], Buğra Sağlam[1], Kutsal Doğan[2]

[1]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

POSTER BİLDİRİLER

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-128 **Referans Numarası: 49**

K VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN ERİŞKİN BİR HASTANIN ARALIKLI REPLASMAN TEDAVİSİ İLE BAŞARILI YÖNETİMİ

Abdulkerim Yıldız[1], Osman Koyun[1], Gökhan Evren[1]

[1]Hitit Universitesi, Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye
[2]Hitit Universitesi, Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Çorum, Türkiye

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-129 **Referans Numarası: 172**

OLGU SUNUMU:BİR REFRAKTER HİSTİOSİTİK SARKOM VAKASI

Abdi İbrahim Halil Sönmez, Derviş Murat Akkurd, Ali Tekbaş, Handan Haydaroğlu Şahin

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

SANAL KONGRE

Konuşma Metinleri

Miyelodisplastik Sendrom'da Kişiselleştirilmiş Tedavi

Dr. Işık Kaygusuz
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Miyelodisplastik sendromlar (MDS), refrakter sitopeniler, inefektif hematopoez, anormal hücresel olgunlaşma, morfolojik displazi ve akut miyeloid lösemi (AML)'ye dönüşüm riskinde artış ile karakterli kemik iliğinin malign bir hastalığıdır. Kompleks bir patogenez gösteren bu hastalığın klinik özellikleri indolent bir seyirden oldukça agresif bir progresyona kadar değişken bir klinik yelpaze oluşturur. Düşük riskli hastaların çoğunda yaşam beklentisi 5 yılı aşabilirken, AML'ye dönüşüm gösteren yüksek riskli hastalarda sağ kalım çok belirgin olarak azalır. Hastaların ileri yaşı nedeniyle çoğu yoğun tedavileri tolere edemeyebilir ve bu nedenle tedavi yaklaşımı hasta merkezli ve risk odaklı olmalıdır (1,2).

MDS'nin genetik özellikleri oldukça iyi tanımlanmıştır. Erken çalışmalar, metafaz karyotipleme ile %50 oranında saptanabilen yapısal sitogenetik anomalilere odaklanmıştır. Bu anomalilerin çoğu (del) 5q, monosomy 7, trisomy 8 ve del 20q gibi büyük miktarda kromozomal materyalin kaybına veya kazanılmasına yol açan dengesiz değişikliklerdir (3). Next-generation sequencing (NGS) teknolojisindeki ilerleme MDS genomunun kapsamlı olarak haritalanmasını sağlamıştır (4-6). MDS hastalarının %90'ına yakınında 50'den fazla gende tekrarlayan mutasyonlar tanımlanmış ve hastalığın patogenezi, tanısal ve prognostik değerlendirme ve tedavi seçimine ilişkin önemli bilgiler sağlanmıştır. Bu genler DNA biyolojisinin kritik fonksiyonları ile ilgilidir. SF3B1 ve del5q gibi bazı mutasyonlar spesifik bir fenotip ile sonuçlanır (7,8). Son yıllarda genomik çalışmalar çoğu kötü prognoz ile ilişkili olan birçok somatik mutasyon tanımlamıştır. En az 5 gendeki mutasyon -TP53, ASXL1, EZH2, ETV6, ve RUNX1 – kötü, SF3B1 ise iyi prognostik özellik göstermektedir (7).

Sitopenileri olan, kemik iliği biyopsisi ve sitogenetik testler ile MDS tanısı doğrulanan bir hastada öncelikle Revize edilmiş Uluslararası Prognostik Puanlama sistemi (R-IPSS) kullanılarak hastanın prognostik risk grubunu belirlemek gerekir. R-IPSS'nin farklı risk grupları arasında genel sağ kalım (GSK) bakımından büyük farklılık vardır. Medyan GSK düşük risk grubunda yaklaşık 5 yıl iken yüksek risk grubunda 1.6 yıla kadar düşer. Güncel kılavuzlarda MDS tedavisinde düşük ve yüksek riskli hastalar için tümüyle farklı algoritmalar önerilir. Son yıllarda ileti yolaklarının anlaşılması yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Risk sınıflamasının yanında ayrıca yüksek etkili mutasyonları tanımlamak için genetik testlerin rolü artmakta ve MDS'nin yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ortaya çıkmaktadır (1).

Hedefe Yönelik Tedavi Seçenekleri

Kişiselleştirilmiş Risk Değerlendirmesi

Moleküler tekniklerdeki ilerlemeye ve yeni mutasyonların tanımlanmasına karşın bu mutasyonlar MDS risk modeline şimdiye kadar dahil edilmemişlerdir. Mutasyon verilerinin mevcut risk tabakalandırma modellerine katıldığı çeşitli modeller tasarlanmıştır (8) ve mutasyonlara dayalı yeni bir R-IPSS'in gözden geçirilmesi halen devam etmektedir (9). Bu tür mutasyona dayalı puanlama sistemleri, MDS hastalarının risk gruplarının belirlenmesi

ve uygun tedavi seçeneklerini seçmek için yararlı bilgiler sağlayabilir, ancak mevcut klinik ve patolojik puanlama sistemleriyle birleştirilmesi gerekir (8).

Del (5q) Olan Hastalarda Tedavi

Düşük-risk hasta grubunda olup izole del(5q) olan hastalarda tedavi seçeneği lenalidomid'dir. İlk klinik deneyler, del (5q31) kromozomal anormalliği olan MDS hastalarının özellikle lenalidomide yanıt verdiğini, transfüzyon gereksinimlerinde belirgin bir azalma olduğunu ve sitogenetik anormalliklerin tersine döndüğünü göstermiştir (10). Bu veriler, daha büyük bir faz II çalışmada ve takip eden faz III çalışmada doğrulanmış ve genişletilmiştir. Randomize, plasebo kontrollü bu çalışmada eş zamanlı sitogenetik yanıtlarla birlikte, eritroid yanıt oranları yaklaşık %50-60 oranında, transfüzyon bağımsızlığı yaklaşık %28 oranında elde edilmiştir (11). Eritropoezi uyaran ilaçlar (EUİ)'a dirençli, del(5q) olmayan düşük riskli hastalarda lenalidomid tedavisinin etkinliği plasebo kontrollü bir faz III çalışmada araştırılmış, hastaların % 27'si, > 8 hafta süreyle eritrosit transfüzyon bağımsızlığına (ES-TB) ulaşmıştır (12). EUİ 'ye dirençli, del (5q) olmayan, düşük riskli hastalarda rekombinant insan eritropoietini ile birlikte lenalidomid tedavisini tekli lenalidomid tedavisi ile karşılaştıran bir faz III randomize çalışma, lenalidomidin MDS eritroid öncüllerinin eritropoietine duyarlılığını geri kazandırabileceğini ileri sürmüştür (13). Bu veriler Amerika ve Avrupa kılavuzlarında del(5q) olan MDS hastalarında semptomatik anemi tedavisinde lenalidomid'in önerilmesini sağlamıştır. Bu hastaların %30'unda mevcut olabilen TP53 mutasyonunun lenalidomid yanıtı üzerindeki negatif etkisi dikkat çekicidir (14).

Luspatercept

MDS'de eritroid hücrelerde, eritropoez inhibitörü olan transforming growth factor β (TGF β) düzeyinde artış görülmektedir. TGF –β ilişkili SMAD2 – SMAD3 yolu aracılığıyla sinyal iletimi, MDS'li hastaların kemik iliği hücrelerinde yapısal olarak artar. SMAD2 ve SMAD3 sinyal iletimi, eritrositlerin olgunlaşması üzerinde inhibe edici bir etki gösterir. TGF-β yolağının aktivasyonunda artış düşük risk MDS'de ve özellikle SF3B1 mutasyonu olan ve halka sideroblast oranı > %15 olan hastalarda inefektif eritropoez ile ilişkili bulunmuştur (15).

Ufukta TGF -β iletimini hedefleyen yeni bir tedavi yaklaşımı belirmiştir. Eritropoez inhibitörü TGF –β süper-ailesini bloke eden yeni bir protein olan luspatercept (luspatercept-aamt), insan immünoglobülin G1'in Fc alanına bağlı, insan aktivin reseptörü tip IIB'nin modifiye edilmiş hücre dışı bir alanını içeren rekombinant bir füzyon proteinidir. TGF- β'nın eritroid hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanması ile yarışır. Belirli bazı TGF- β ligandlarına bağlanarak SMAD2/3 sinyalinin azalmasına yol açar ve sonuçta eritroid olgunlaşmayı arttırır, eritroid hiperplaziyi azaltır, ve hemoglobin düzeyini yükseltir. MDS, miyelofibrosis ve beta-talasemi ilişkili aneminin tedavisi için geliştirilmiştir (16).

İlaç ABD'de FDA onayını 3 Nisan 2020'de almıştır. EUİ tedavisine yanıtsız, her 8 haftada bir 2 veya daha fazla unite ES transfüzyon ihtiyacı olan düşük – orta rik grubunda olan MDS-RS veya MDS/MPN-RS-T tanılı hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Önerilen başlangıç dozu her 3 haftada bir 1 mg/kg olup cilt altı yapılır. Doz 6 haftalık sürede en az 2 kür tedavi sonrasında yanıt alınamayan hastalarda 1.25 mg/kg'a yükseltilir (16).

Luspatercept, faz II PACE-MDS çalışmasında düşük/orta-1 risk grubundaki MDS hastalarında ve düşük transfüzyon yükü olan KMML hastalarında test edilmiştir. Yüksek dozlarda kullanıldığında ilaç hastaların %63'ünde eritroid yanıt sağlamıştır. Hastaların %38'inde özellikle MDS-RS tanılı ve/veya SF3B1 mutasyonu olan hastalarda ES transfüzyon bağımsızlığı sağlanmıştır Tranfüzyon yükü yüksek olan hastaların 1/3'ünde eritroid yanıt alınmıştır (17). Etkinliği çok yeni yayımlanan randomize, çok merkezli, çift kör, placebo kontrollü MEDALIST çalışmasında gösterilmiştir. R-IPSS çok düşük, düşük veya orta-risk grubunda olan MDS-RS tanılı ve 8 haftada bir en az 2 ünite ES ihtiyacı olan, EUİ'a yanıtsız veya yanıt verme olasılığı düşük olan 229 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar 2:1 olarak luspatercept-aamt veya placebo kollarına randomize edilmiştir. Tüm hastalar ES transfüzyonu da dahil olmak üzere en iyi destek tedavisini de almışlardır. İki grup arasında 8. haftada ES-TB açısından önemli bir fark saptanmıştır. Luspatercept alan hastalarda ES-TB oranı %37.9 iken plasebo grubunda bu oran %13.2'de kalmıştır (p<0.0001). ES-TB'ye kadar geçen medyan süre 30.6 hafta olup 48. haftada eritroid iyileşme luspatercept alan hastaların %58.8'inde, placebo alanların %17'sinde izlenmiştir. AML progresyonu bakımından iki kol arasında bir fark gözlenmemiştir**.** En sık görülen yan etkiler (>%10) halsizlik, baş ağrısı, muskuloskeletal ağrı, artralji, baş dönmesi/vertigo, bulantı, diyare, öksürük, karın ağrısı, dispne ve hipersensitivite olmuştur (15).

TP53 mutasyonu olan hastalarda tedavi seçenekleri

Son zamanlarda daha fazla inceleme altına alınan bir genetik lezyon TP53 mutasyonudur. Bu mutasyon lenalidomid almaktayken progresyon gösteren del(5q) sendromlu hastalar için de ortak bir direnç belirteci olarak kabul edilmektedir. TP53 mutasyonları, transplantasyon yapılan hastalar dahil hemen hemen tüm hasta gruplarında olumsuz bir risk faktörüdür. Bir çalışmada 1500'den fazla hastada TP53 mutasyonu uzun dönem sağ kalımda yaklaşık %50 kısalma ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu mutasyona sahip daha genç hastalar bile belirgin şekilde kötü prognoza sahiptir (1). Bu mutasyonlar özellikle tedavi ilişkili MDS'de ve del(5q) olan hastalarda daha sıktır (7).

TP53 mutasyonu olan hastalarda geleneksel transplant yaklaşımı yerine uzun dönem sağ kalımı arttırabilecek yeni tedavi yaklaşımlarının denenmesi önerilmektedir. Bu hastalar için potansiyel olarak umut verici bir seçenek, desitabin ile yoğun tedavidir. Welch ve ark. TP53 mutasyonu taşıyan MDS ve AML hastalarında yüksek doz desitabin tedavisi ile çok yüksek yanıt oranları bildirmişlerdir. Çarpıcı bir şekilde, dördüncü kürden sonra, TP53 mutant klonda azalma izlenmiştir (18). Bu sonuçlar, nakil işleminin tedaviden sonra uygun şekilde zamanlanması halinde, hastaların daha az rezidüel hastalığa sahip olabileceğini ve greftin tutunmasına izin verecek şekilde nüks için daha uzun bir süreye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu yaklaşım klinik çalışmalarda test edilmektedir (1).

TP53 mutasyonu taşıyan ve geleneksel nakil tedavisine uygun olmayan hastalarda bir diğer seçenek deneysel bir ilaç olan APR-246'dır. TP53'ün mutant formunu stabilize ettiğine inanılır. Böylece mutant

genin normal endojen fonksiyonlarını yerine getirmesine izin verir. Faz I-II çalışmalar yüksek yanıt oranları ve takip süresinde stabil yanıt sağlandığını göstermiştir (19). Buna rağmen, APR-246'nın hastaları tek başına uzun süreli remisyonda tutmasının çok olası olmadığı fakat gelecek çalışmalarda diğer ajanlarla kombine edilebileceği düşünülmektedir (1).

Bir çalışmada PRIMA-1^{Met} (APR-246, APR) (PRIMA-1'in metillenmiş derivesi) düşük dozda tek başına veya azasitidin (AZA) kombinasyonu ile MDS/AML hastalarından elde edilen TP53 mutant MDS/AML hücre serilerinde p53 yolunu aktive ederek apoptozisi indüklediği ve AZA ile sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (20).

IDH1 and IDH2 mutasyon inhibitörleri

IDH1/2 mutasyonlarının MDS ve AML'deki patofizyolojisinin anlaşılması IDH1 ve IDH2 mutasyon inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (7). IDH mutasyonları MDS'de oldukça yaygın olup hastaların %10-15'inde saptanabilir. AML ve MDS'de IDH inhibitörleri ivosidenib ve enasidenib ile elde edilen yüksek yanıt oranları çok ümit verici olup bu ilaçların birinci basamak tedavide kullanımını mümkün göstermektedir (9,21,22).

Relaps/refrakter 12 MDS hastasında faz I ivosidenib çalışmasının sonuçları ASH 2018 Kongresi'nde sunulmuştur. Maksimum toksik doza ulaşılamamış olup çalışma devamında doz 500 mg olarak kabul edilmiştir. Medyan yaş 72 olup 6 hasta progresif hastalık nedeniyle çalışma dışı kalmış ve 3 hasta tedaviye devam etmiş, 1 hasta da transplantasyona gidebilmiştir. Medyan tedavi süresi 11.4 ay, tüm yanıt oranı (TYO) 21. ayda %92 olup 5 hastada (% 42) tam yanıt (TY) sağlanmıştır. 12. ayda hastaların %60'ında TY devam etmiş ve 4/5 hastada transfüzyon bağımsızlığı sağlanmıştır. En sık görülen yan etkiler olarak ishal, halsizlik, sırt ağrısı, döküntü ve 2 hastada QT uzaması izlenmiştir (23). Yüksek riskli MDS/AML hastalarında ivosidenib'in faz I çalışması (ClinicalTrials.gov, NCT02074839) devam etmektedir.

Isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) mutasyonu MDS'li hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Mutant IDH2 proteinlerinin neomorfik aktivitesi, DNA ve histonların hipermetilasyonuna yol açarak hematopoietik farklılaşmayı bloke eder. Mutasyona uğramış IDH2 proteinlerinin bir inhibitörü olan enasidenib, IDH2 ile mutasyona uğramış, nüksetmiş veya refrakter AML'li hastalarda yanıt sağlar. Faz I-II AG221-C-001 çalışmasında IDH2 mutasyonu taşıyan hematolojik maligniteli hastalarda enasidenib etkinlik ve güvenliği araştırılmaktadır. (Çalışma devam ediyor fakat hasta alımına kapatıldı. ClinicalTrials.gov, NCT01915498). Bu çalışmanın bir alt-grup analizinde MDS tanılı 17 hastada enasidenib 60-300 mg/gün po dozunda 28 günde bir uygulanmıştır. Tedavi ilişkili ölüm izlenmemiştir. Toplam yanıt 9 hastada (%53) elde edilmiştir. Medyan yanıt süresi 9.2 ay olarak saptanmıştır. Daha önceden hipometile edici ajan (HMA) alan 13 hastanın altısı (%46) tedaviye yanıt vermiştir. Medyan GSK 16.0 ay ve medyan olaysız sağ kalım 11 ay olarak saptanmıştır. Sonuç olarak enasidenib'in iyi tolere edildiği, daha önceden HMA almış hastalarda dahil olmak üzere IDH2 mutant MDS hastalarında iyi yanıt oranlarına ulaşılabileceği görülmektedir (24).

BCL2 inhibitörleri

Anti-apoptotik protein B-cell leukemia/lymphoma-2 (BCL2)'nin bazı MDS vakaları da dahil olmak üzere hematolojik malignitelerde ekspresyonu artmakta olup miyeloid hücrelerin sağ kalımında, tedaviye dirençte ve kötü klinik sonuçlarda rol oynadığı bilinmektedir (7). Venetoclax Bcl-2'yi selektif olarak inhibe eden bir ajan olup yaşlı AML hastalarının tedavisinde onaylanmıştır (9). Yüksek riskli MDS hastalarında çok sayıda venetoclax kombinasyon çalışması devam etmektedir ve yakın zamanda ön sonuçlar sunulmuştur. Bir faz1b çalışmasına daha önceden HMA tedavisine dirençli olan MDS tanılı 46 hasta alınmıştır. İlk kohort, tek bir ajan olarak venetoclax'ı alırken, ikinci kohort, AZA ile kombinasyon halinde ilacın artan dozları ile tedavi edilmiştir. Birinci kohorttaTYO %7, ikinci kohortta TYO %50, TY %13 olarak saptanmıştır. Tahmini 6 aylık GSK sırasıyla% 57 ve % 83 olarak hesaplanmıştır (25). Bir faz 1b çalışmasında daha önce tedavi almamış MDS hastalarında artan dozda verilen venetoclax ve AZA kombinasyon tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Değerlendirilebilen 57 hastanın %32'sinde TY, %19'unda stabil hastalık elde edilmiştir. Bildirilen en sık yan etkiler hematolojik yan etkiler (anemi, nötropeni, trombositopeni), kabızlık, bulantı, kusma ve ishaldir (26). Her iki çalışmada yüksek riskli MDS hastalarında venotoclax ve AZA kombinasyonunun ümit verici etkinliğini göstermiştir.

Telomeraz inhibisyonu

Telomer bütünlüğünün kusurlu korunması, kanserin bir işaretidir ve MDS' nin patogenezinde rol oynar. MDS'de telomer erozyonu ve disfonksiyonu, kalıcı DNA hasarını ve moleküler değişikliklerin birikmesini güçlendirir. Mevcut veriler telomer erozyonunun hematopoietik kök hücrenin kendini yenilemesini, çoğalma kapasitesini ve farklılaşmasını baskılayabileceğini göstermektedir. Imetelstat, kısa telomerlere ve oldukça aktif telomeraza sahip hücreleri hedefleyen bir telomeraz inhibitörüdür ve erken klinik çalışmalarda miyeloid maligniteleride aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. EUİ'ye dirençli düşük riskli MDS hastalarında imetelstat kullanımına ilişkin ilk veriler, cesaretlendirici eritroid yanıt oranları göstermiştir (NCT02598661) (7).

İmmünoterapi

Bir diğer tedavi olasılığı MDS'de immünoterapötik ajanların kullanımıdır. Yüksek riskli MDS hastalarında programmed cell-death protein-1 (PD-1), ve ligandı PDL-1 ekspresyonunda artış tanımlanmıştır. Azasitidin ile tedavi PD-1 promoterinin demetilasyonuna ve PD-1'in yeniden ifadesine yol açar (27).

Checkpoint inhibitörleri bir Faz II çalışmada HMA dirençli MDS hastalarında tek başlarına veya AZA kombinasyonu ile araştırılmıştır. Yetmiş altı hastanın güncellenmiş sonuçları 2018 ASH Kongresi'nde sunulmuştur. Daha önce tedavi almış 41 hasta ve HMA dirençli 35 hasta çalışmaya alınmıştır. Yirmi hasta AZA ve nivolumab kombinasyonu, 21 hasta AZA ve ipilumumab kombinasyonu, 15 hasta tek ajan nivolumab ve 20 hasta tek ajan ipilumumab almıştır. Nivolumab veya ipilumumab ile AZA kombinasyonu, tek başına checkpoint inhibitör kullanımına göre daha yüksek oranlarda yanıt oranları sağlamıştır. AZA ve nivolumab ile 75%, AZA ve ipilumumab ile 71%, nivolumab ile 13%, ve ipilumumab ile 35% oranında yanıt elde edilmiştir. Yanıtlar medyan 3 siklus tedaviden sonra elde edilmiştir. Daha önce tedavi almamış ve HMA dirençli hastalarda

medyan olaysız sağ kalım sırasıyla 16 ay ve 7 ay, medyan GSK sırasıyla 17 ay ve 8 ay olarak saptanmıştır (28).

Sonuç

MDS'de hedefe yönelik tedaviler, özellikle HMA ve immünoterapi kombinasyonları ile beraber çok ümit verici yaklaşımlar olarak görünmektedir. Yakın gelecekte, ilk moleküler tabakalandırma bizi kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma yönlendirecek ve en yaygın mutasyonlar için hedefe yönelik tedavi, bir veya iki başka ilaçla kombine bir omurga olarak kullanılacaktır.

Kaynaklar

1- Bejar R. Advances in Personalized Therapeutic Approaches in Myelodysplastic Syndromes. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(11.5):1444 –1447.

2- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009;361:1872–85.

3- Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood. 2007; 110(13): 4385-4395.

4- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med.2011; 364(26): 2496-2506.

5- Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122(22):3616-3627;quiz 99.

6- Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014; 28(2):241-247.

7- Hellström-Lindberg E, Tobiasson M, Greenberg P. Myelodysplastic syndromes: moving towards personalized management. Haematologica 2020;105(7):1765-1779.

8- Chokr N, Pine AB, Bewersdorf JP, et al. Getting personal with myelodysplastic syndromes: is now the right time? Expert Rev Hematol 2019;12(4):215–224.

9- Scalzulli E, Pepe S, Colafigli G, et al. Therapeutic strategies in low and high-risk MDS: What does the future have to offer? Blood Rev. 2020 Mar 31:100689. doi: 10.1016/j.blre.2020.100689. Online ahead of print.

10- List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006;355(14):1456-1465.

11- Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1–risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood.2008;111(1):86-93.

12- Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. J Clin Oncol 2016;34:2988–96.

13- Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. Leukemia.2016;30(4):897-905.

14- Mossner M, Jann J-C, Nowak D, et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). Leukemia. 2016;30(9):1956-1959.

15- Fenaux P, Platzbecker U, Mufti G.J, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020;382:140-51.

16- Markham A. Luspatercept: First Approval. Drugs. 2020;80:85–90.

17- Platzbecker U, Germing U, Götze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. Lancet Oncol 2017;18:1338–47.

18- Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2016;375: 2023–2036.

19- Bykov VJ, Zhang Q, Zhang M, et al. Targeting of mutant p53 and the cellular redox balance by APR-246 as a strategy for efficient cancer therapy. Front Oncol 2016;6:21.

20- Maslah N, Salomao N, Drevon L, et al. Synergistic effects of PRIMA-1 Met (APR-246) and 5-azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Haematologica. 2020;105(6):1539-1551.

21- DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Engl J Med. 2018;378(25):2386-2398.

22- Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, et. Al Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 sub-group analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. Lancet Haematol. 2020;7(4):e309-e319.

23- DiNardo CD, Watts JM, Stein EM, de Botton S, Fathi AT, Prince GT, et al. Ivosidenib (AG-120) induced durable remissions and transfusion independence in patients with IDH1-mutant relapsed or refractory myelodysplastic syndrome: results from a phase 1 dose escalation and expansion study. Blood 2018;132:1812.

24- Stein EM, Fathi AT, DiNardo CD, et al. Enasidenib in patients with mutant IDH2 myelodysplastic syndromes: a phase 1 subgroup analysis of the multicentre, AG221-C-001 trial. Lancet Haematol 2020 Published Online March 5, 2020.

25- Zeidan AM, Pollyea DA, Garcia JS, et al. A phase 1b study evaluating the safety and efficacy of venetoclax as monotherapy or in combination with azacytidine for the treatment of relapsed/refractory myelodysplastic syndromes. Blood 2019;132:565.

26- Wei A, Garcia JS, Borate U, et al. A phase 1b study evaluating the safety and efficacy of venetoclax in combination with azacytidine in treatment-naïve patients with higher risk myelodysplastic syndrome. Blood 2019;132:568.

27- Yang H, Bueso-Ramos C, DiNardo C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. Leukemia 2014;28:1280–8.

28- Garcia-Manero G, Sasaki K, Montalban-Bravo G, et al. A phase II study of nivolumab or ipilimumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). Blood 2018:132–465.

Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma Tedavisi

Dr. Özgür Mehtap
Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve diğer ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde, Hodgkin lenfomalar (HL) tüm lenfomaların yaklaşık yüzde 10'unu, tüm kanserlerin yüzde 0,6'sını ve tüm kanser ölümlerinin yüzde 0,2'sini oluşturmaktadır (1-2). HL'da, ilk tedaviden sonra tam remisyon oranları yüksektir ancak, erken HL hastalarının yüzde 10 ila 15'inde ve ileri evre hastaların yüzde 15 ila 30'unda nüks meydana gelebilir. Hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 15'i, ilk tedaviye yanıt vermeyen veya ilk kısmi yanıttan sonra ilerleyen refrakter hastalığa sahiptir.

Günümüzde R/R HL hatalarının standart tedavisi kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre naklidir (OKHN) (3).Nakil sonrası sağ kalımın en önemli prediktifi nakil öncesi kurtarma tedavisine verilen yanıttır. Bu nedenle nakil öncesi tam yanıta ulaşmak çok önemlidir (4-6).

OKHN öncesinde hangi kurtarma tedavisinin verileceği sorusuna yanıt belli değildir. Konvansiyonel kurtarma tedavilerini birebir karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Hastaya göre, platin bazlı rejimler ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid), DHAP (deksametazon, sitarabin, sisplatin) , ESHAP (etoposit, sitarabin, sisplatin, metilprednizolon) veya gemsitabin bazlı rejimler IGEV (ifosfamid, gemsitabin, etoposid), GDP (gemsitabin, deksametazon, sisplatin), ve GVD (gemsitabin, vinorelbin, doxil) istenilen konvansiyonel tedavi seçilebilir (7-11). Brentixumab Vedotinin (BV) tedavide kullanımı HL hastalarında tedavide bakış açımızda değişikliğe neden olmuştur. BV tekli ajan olarak R/R HL hastalarında etkili olduğunun gösterilmesi ile OKHN öncesinde yanıtı derinleştirmek amacı ile BV kurtarma tedavilerine eklenerek yanıt oranları değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda hasta sayıları düşük olmakla birlikte tam yanıt oranları oldukça yüksektir (TABLO). Tüm bu tedavilerin en önemli toksisitesi BV ilişkili infüzyon reaksiyonları yanında hematolojik toksisitedir.

Tablo 1.

	N	*PET Negatif %*	*OKHN olan hasta sayısı*	*OKHN PFS/EFS*
BV+ Bendamustine (12)	55	74	40 (%72)	2 yıllık %69.8
BeGEV (13)	59	73	43 (%73)	2 yıllık %80.8
BV+gemcitabin (14)	42	67	34 (%76)	NR
BV+ ICE (15)	24	87	19 (%79)	NR
BV+ DHAP (16)	61	79	53(%87)	NR
BV + ESHAP (17)	66	70	60 (%91)	NR

Ülkemizde endikasyonu olmamakla birlikte PD-1 inhibitörü olan Nivolumab ile birlikte BV kullanımının ikinci basamak tedavide %61 tam yanıt oranlarına ulaştığı gösterilmiştir. Bu tedavi ayaktan verilmesi nedeni ile bir avantaj sağlamaktadır (18). R/R HL hastalarında dikkate alınması gereken diğer bir önemli nokta da OKHN sonrası BV ile idame tedavisidir. AETHERA çalışması ile özellikle yüksek riskli hastalarda (Primer refrakter, 12 aydan önce

nüks eden, 12 aydan sora ekstranodal tutulum ile nüks eden) PFS avantajı elde edilmiştir. Bu nedenle bu hasta grubunda nakil sonrası, 3 haftada bir olmak üzere toplam 16 siklus, BV önerilmektedir. Bu tedavinin en önemli yan etkisinin nöropati olduğu unutulmamalıdır (19).

OKHN sonrası nüks eden hastalarda standart kemoterapi yerine yeni tedaviler sağ kalım avantajını birlikte getirir (20). Bu grup hastada pembrolizumab veya nivolumab ile iyi yanıtlar elde edilmiştir. Pembrolizumab ile yapılan çalışmada genel yanıt oranı %69, tam yanıt oranları ise %22,4 tespit edilmiştir (21). Nivolumab ile yapılan diğer çalışmada ise genel yanıt oranı %69, tam yanıt oranları %16 tespit edilmiştir (22).

OKHN sonrası nükseden ve uygun vericisi olan genç hastalarda allojeneik kök hücre nakli ile kür elde edilebilir (23).

Kaynaklar

1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A , Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7.
2) Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. HAEMACARE Working Group Blood. 010;116(19):3724.
3) Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;359:2065-2071.
4) Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2010;116:4934-4937.
5) Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2011;52:1668-1674.
6) Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17:1646-1652
7) Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood. 2001;97:616-623.
8) Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al; Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2002;13:1628-1635.
9) Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92:35-41.
10) Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Ann Oncol. 2003;14:1762-1767.
11) Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al; Cancer Leukemia Group B. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol. 2007;18:1071-1079.
12) LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132:40-48.
13) Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol. 2016;34:3293-3299.
14) Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:1229-1238.
15) Cassaday RD, Fromm J, Cowan AJ, et al. Radiographic and high-throughput sequencing (HTS)-based response assessment after brentuximab vedotin (BV) plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) for relapsed/refractory (Rel/Ref) classical Hodgkin lymphoma (cHL): updated results of a phase I/II trial. Blood. 2017;130:2806.
16) Hagenbeek A, Zijlstra JM, Plattel WJ, et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. Blood. 2018;132(Suppl 1):2923.
17) Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (longterm results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). Ann Oncol. Epub 2019 Jan 18.
18) Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;131:1183-1194.
19) Moskowitz CH, Nademanee A,Masszi T, et al; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385:1853-1862.
20) Bair SM, Strelec L, Nagle SJ, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma progressing after autologous stem cell transplant in the current era of novel therapeutics: a retrospective analysis. Am J Hematol. 2017;92:879-884
21) Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al; KEYNOTE-087. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35:2125-2132
22) Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation:extended follow-up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018;36:1428-1439.
23) Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Me´dula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow transplantation. Haematologica. 2012;97:310-317.

Sideroblastik Anemiler

Dr. Yeşim Oymak
S.B.Ü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Sideroblastik anemi (SA) kemik iliğinde eritroid öncüllerin mitokondrilerinde anormal demir birikimine bağlı hetorojen bir grup hastalıktan oluşur. Demirin eritroblast çekirdeğini çevrelemesiyle oluşan ring sideroblastlar SA'lerin karakteristik özelliğidir. Konjenital ve edinsel olarak sınıflandırılır. Konjenital ve sendromik olmayanlar mikrositer anemi ile seyrederken edinsel gruptakiler makrositer ya da normositer özelliktedir (Tablo 1).

Tablo 1. Sideroblastik Anemilerin Sınıflandırılması

Konjenital	***Ortalama eritrosit hacmi***
Sendromik Olmayan	
X'bağlı geçiş gösteren (XLSA)	Mikrositer
Mitekondrial taşıyıcı SLC25A38 defekti	Mikrositer
Mitekondrial taşıyıcı *heat shock protein* 70 (*HSPA9*) defekti	Mikrositer
Mitekondrial taşıyıcı *heat shock cognate protein 20 (HSCB) defekti*	Mikrositer
Glutaredoxin 5 eksikliği	Mikrositer
Eritropoetik protoporfiri	Mikrositer
Sendromik	
X'bağlı geçiş ve Ataksi eşlik eden (XLSA/A)	Mikrositer
Sideroblastik anemi, B hücre immun yetmezliği, periyodik ateş, ve gelişme geriliği (SIFD)	Mikrositer
Miyopati, laktik asidoz, ve sideroblastik anemi (MLASA varyantları) • MLASA1 (Pearson pankreas sendromu): PUS1 • MLASA2: YARS2 • LARS2 • MLASA –PLUS: mitekondrial DNA	Makrositer ya da normositer
Pearson kemik iliği- pankreas sendromu	Makrositer ya da normositer
Tiamine yanıt veren megaloblastik anemi (TRMA)	Makrositer ya da normositer
Sendromik ya da sendromik olmayan	
Nedeni bilinmeyen - otozomal	
Nedeni bilinmeyen -sporadik konjenital	
Edinsel	
Klonal/Neoplastik	
MDS *ring* sideroblast ile birlikte ve *single lineage* displazi (MDS-RS-SLD)	Makrositer ya da normositer
MDS *ring* sideroblast ile birlikte ve *multilineage* displazi (MDS-RS-MLD)	Makrositer ya da normositer
Myelodisplastik/myeloproliferatif neoplazi *ring* sideroblast ile birlikteve trombositoz (MDS/MPN-RS-T)	Makrositer ya da normositer
Metabolik/düzelebilen	
Alkol kullanımı	Makrositer ya da normositer
İlaçlar (izoniyazid, kloramfenikol, linezolid)	INH: mikrositer
Bakır eksikliği	Makrositer ya da normositer
Hipotermi	

Konjenital sideroblastik anemiler

Konjenital SA'lerde mutasyona uğrayan genler hem biyosentezi (ALAS2 ve SLC25A38), demir-sülfür biyogenezi ve transportu (ABCB7 ve GLRX5), tiamin transport proteini (SLC19A2), respiratuar zincir kompleksi (NDUFB11), mitokondrial protein ve şaperon (PUS1, YARS2, LARS2 ve HSPA9) gibi moleküllerin sentezinden sorumlu nükleer genlerdir. Ayrıca mitokondrial DNA'da (MTATP6 ya da geniş mtDNA delesyonları) meydana gelen mutasyonlar da konjenital SA'ye neden olur.

Mitokondride gerçekleşen hem sentezinin ilk basamağında rol oynayan 5-amino-levulinat sentaz (ALAS2) enzimi kusurludur. X'e bağlı resesif geçiş göstermesi nedeniyle daha sıklıkla erkeklerde görülür. Ancak X'in rastgele inaktivasyonuna bağlı olarak hastaların 1/3'ünü kadınlar oluşturur. Erkeklerde görülen formda mikrositoz ve eritrosit dağılım genişliğinde artış belirgindir. Kadınlarda ise anemi normositer ya da makrositerdir ve anemi daha hafiftir. Pridoksin ALAS2 enzminin esansiyal kofaktörüdür. Tedavide pridoksine yanıt verir.

SLC25A38 genindeki mutasyonunda glisini hem sentezinde kullanılmak üzere mitokondriye taşıyan A38 proteini kusurludur. Eritroid protoporfiride ise FECH genindeki mutasyona bağlı olarak hem sentezi bozulmuştur.

TRNT1 genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen tipinde ise hipogamaglobulinemi, periyodik ateş ve gelişme geriliği (SIFD) görülür. Bu sendromda retinitis pigmentosa, kardiyomyopati, işitme kaybı, katarak, konvulsiyon ve hepatosplenomegali de eşlik edebilir.

Edinsel Sideroblastik anemiler

Edinsel SA'ler myelodisplastik sendrom (MDS)/ Myeloproliferatif neoplazi (MPN) gibi klonal hastalıklar ve ilaçlara bağlı gelişen iki ana gruptan (Tablo 1) oluşur. MDS/MPN grubunda anemi makrositer ya da normositer ve orta derecededir. Periferik kan yaymasında değişken oranda hipokromik popülasyon ve bazofilik granüller gösteren siderositler görülür. Siderositler kemik iliğindeki sideroblastların çekirdeklerini atarak periferik kana çıkması ile oluşur. Bazofilik granüller demir pozitif Pappenheimer cisimcikleridir. Tablo 1'de görülen alt tiplerine göre lökosit ve platelet sayısı normal, azalmış ya da artmış olabilir.

Edinsel ve düzelebilen grupta ise alkol ya da ilaç maruziyeti ve bakır eksikliği gibi nedenler yer almaktadır (Tablo 1).

Tanısal yaklaşım

Mikrositer anemi ile gelen çocuk yaş grubunda demir eksikliği anemisi ve talasemiler dışlandığı durumlarda mutlaka konjenital SA'ler düşünülmelidir. Hastalar yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı ve baş ağrısı gibi yaygın anemi semptomları ile başvururlar. Fizik muayenede cilt solukluğu ya da aşırı demir yükü nedeniyle bronz renkli cilt buğusu olabilir. Sendromik olan hastalarda eşlik edebilecek bulgular açısından da hasta değerlendirilmelidir. Konjenital olanlarda aile öyküsünde benzer bulguları olan bireyler ve akrabalık saptanabilir. Erişkin yaşta ise MDS grubu ön planda düşünülmelidir. Ancak XLSA kadınlarda makrositer anemi ile gelebildiği için MDS/MPN tanısına gitmeden önce dışlanmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

Tam Kan Sayımı ve Periferik Kan Yayması

Konjenital sideroblastik anemilerde hemoglobin düzeyi uzun süre sabit seyreder. SLC25A38 ve TRNT1 mutasyonlarında hemoglobin genellikle 7g/dl'nin altına düşer. Eritrosit hacmi değerlendirilmesi sideroblastik anemiler arasında ayrımı sağlar (Tablo 1). Eritrosit dağılım genişliğinin yüksek olması, ortalama eritrosit hemoglobininin düşük olması ve periferik kan yaymasında dimorfik eritrositlerin görülmesi sideroblastik anemiyi destekler. Ayrıca periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, target hücreler ve siderositler en belirgin bulgulardır. Siderositler kemik iliğindeki sideroblastların periferik kandaki devamı olup hipokromik demir yüklü kaba bazofilik granüllere sahip eritrositlerdir. Wright-Giemsa boyama ile görülebilen bu granüllere Pappenheimer cisimcikleri adı verilmiştir. Splenektomi önerilmese de yapılan hastalarda siderositler çok sayıda görülebilir.

Kemik İliği Aspirasyon Yayması

Kemik iliği aspirasyon yaymasına Prusya mavisi boyanmasına *Perls* reaksiyonu denir. Nukleus çapının üçte birini çevreleyen en az 5 granül bulunan eritroblastlar sideroblast olarak adlandırılır.

Diğer Testler

Konjenital sideroblastik anemilerin çoğunda ve MDS'de transferrin saturasyonu ve ferritin artmıştır.

Serbest eritrosit protoporfirini: Eritroid protoporfiride 6-100 kat artmıştır. Kurşun intoksikasyonunda çinko protoporfirini artar. XLSA'de düşüktür. XLSA ataksi sendromunda yüksek ölçülür. MDS-RS grubunda da artmıştır.

Kanda bakır, çinko ve kurşun düzeylerinin ölçümü de ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Genetik

Konjenital SA grubunda sıklık sırasına göre XLSA ve diğer otozomal geçiş göstren mutasyonlar akla gelmelidir.

Edinsel gruptaki MDS-RS'lerin yarısında görülen kromozomal anormalliklerin çoğunu trizomi 8, y kromozom kaybı, 5. 11. ve 20. kromozomlardaki delesyonlar oluşturur. Izodisentrik kromozom Xq13 kadınlarda görülen MDS-RS'a özgüdür. *Next-generation sequencing* ile MDS'lerin %70-90'ında gösterilebilen edinsel klonal *Splicing factor 3B subunit 1* (SF3B1) mutasyonu ring sideroblastların oluşumundan sorumludur. SF3B1 mutasyonu *JAK2V617F, ASXL1, DNMT3A, SETBP1* ve *TET2* ile birliktelik gösterebilir.

Edinilmiş SA'da *spliceosome* mutasyonlarının keşfedilmesiyle konjenital ve edinilmiş klonal SA'da RS'nin genetiğini ve patogenezini birleştirmek için çalışmalar yapılmıştır. Bazı ilişkili bulunabilecek konjenital mutasyonlar bulunmaktadır. Bunlardan biri izodisentrik kromozom Xq13'de ABCB7'nin eksikliğinin gösterilmesidir. Ancak ABCB7'nin hücre kültürlerinde yerine konması ile sideroblast fenotipinde düzelme olmadığı için ilişkisi doğrulanmamıştır. Diğeri ise geç başlangıçlı X'e bağlı geçiş gösteren eritropoetik porfiri MDS/MPN ile ilişkili bulunmasıdır.

Tedavi

Aneminin şiddetine bağlı olarak SA tedavisi farklılık gösterir. Hafif veya asemptomatik hastalar poliklinikte takip edilebilirler. XLSA teşhisi konan hastalar için, oral piridoksinin 50-100 mg / gün anemiyi kısmen veya tamamen düzelttiği kanıtlanmıştır. Piridoksine yanıtsız ve ağır anemisi olan hastaların transfüze edilmeleri gerekebilir. Düzenli transfüzyon programına alınan hastalarda demir şelasyon tedavisine ferritin değeri 1000 ng/ml'nin üzerine çıktığında başlanmalıdır. Pridoksine yanıt verenlerde de demir birikimi olacağı için flebotomi uygulanması önerilmektedir. Demirin vücuttan uzaklaştırılması piridoksine yanıtın daha iyi olmasını da sağlamaktadır. TRMA tanısı alan hastalarda ise semptomlar tiamine yanıt verir.

Edinsel formlarda bakır eksikliğinin yerine konulması ya da maruz kalınan ajanın uzaklaştırılması tedavi sağlar.

MDS/MPN-RS-T'de JAK2 mutasyonu gösterilmişse aspirin kullanılması önerilmektedir. MDS tedavisinde *spliceosome* inhibitörleri ile ilgili klinik çalışmalar bulunmaktadır.

Sonuç

Sideroblastik anemilerde klinik bulgular alt tiplere göre çalışılması gereken mutasyon için belirleyici olmaktadır. Heterojen bir grup hastalık olması nedeniyle tedavi yaklaşımları da çeşitlilik göstermektedir

Kaynaklar

1. Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica. 2008;93(5):741-52.
2. Bekri S, Kispal G, Lange H, Fitzsimons E, Tolmie J, Lill R, Bishop DF. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. Blood. 2000;96(9):3256-64.
3. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28:653–670.
4. Camaschella C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Semin. Hematol. 2009;46(4):371-7.
5. Cotter PD, May A, Li L, and et al. Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene causing X-linked sideroblastic anemia: increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. Blood. 1999;93(5):1757-69.
6. Ducamp S, Fleming MD. The molecular genetics of sideroblastic anemia. Blood.2019; 3;133(1):59-69.
7. Lee SC, Dvinge H, Kim E, et al. Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins. Nat Med. 2016;22(6):672-678.
8. Seiler M, Yoshimi A, Darman R, et al. H3B-8800, an orally available small-molecule splicing modulator, induces lethality in spliceosome-mutant cancers. Nat Med. 2018;24(4):497-504.
9. Steensma DP, Hecksel KA, Porcher JC, Lasho TL. Candidate gene mutation analysis in idiopathic acquired sideroblastic anemia (refractory anemia with ringed sideroblasts). Leuk Res. 2007;31(5): 623-628.
10. Yang L, Xue X, Zeng T, Chen X, Zhao Q, Tang X, Yang J, An Y, Zhao X. Novel biallelic TRNT1 mutations lead to atypical SIFD and multiple immune defects. Genes Dis. 2020;7(1):128-137.
11. https://www.uptodate.com/contents/sideroblastic-anemias-diagnosis-and-management#H2099056387
12. https://www.uptodate.com/ contents/causes- and-pathophysiology- of-the-sideroblasticanemias? search= sideroblastik %20 anemi& source= search_ result&selectedTitle= 2~115& usage_ type= default&display_rank=2

Konjenital Diseritropoetik Anemiler

Dr. Gül Nihal Özdemir
İstinye Üniversitesi, İstanbul

Konjenital Diseritropoetik Anemiler (KDA) konjenital anemi, inefektif eritropoez ve sekonder hemokromatoz ile giden kemik iliği yetersizliği sendromlarıdır. Kemik iliğinde eritrosit dışı hücreler normaldir ve inefektif eritropoezle ilişkili olarak eritroid hiperplazi görülür. Klinik bulguları; anemi, sarılık, splenomegali ve anemiye yetersiz retikülosit yanıtıdır. Periferik yaymada anisositoz, poikilositoz ve bazofilik noktalanma görülür. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde hastalık başlayabilir ancak çoğu hasta geç tanı alır. Üç ana KDA tipi vardır (I-III) ancak sendromik ve varyant formları da tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. KDA anemi tipleri

KDA TİP	***I***	***II***	***III (Familyal)***	***III (Sporadik)***	***Varyant***
Kalıtım	OR	OR	OD	Değişken	OR veya X' bağlı
Morfoloji (ışık mikroskobu)	Anormal kromatin, kromatin köprüler	Çift-çok çekirdekli eritroblastlar	Dev çok çekirdekli eritroblastlar	Dev çok çekirdekli eritroblastlar	CDA-1, CDA-II benzeri
Gen lokusu	CDAN1, C15ORF41	SEC23B	KIF23	?	KLF1, GATA-1, ?
Dismorfoloji	İskelet, diğer	Değişken, nadir	B-hücre, retina	Değişken	SSS, diğer

Hastalık çoğunlukla otozomal resesif geçişli kalıtılmaktadır. Bazı tiplerinde otozomal dominant veya X'e bağlı kalıtım görülebilir. KDA tip I ve II gen mutasyonları daha önce tanımlanmıştır, yakın zamanda tip III ve diğer formların genleri belirlenmiştir. Hastalığın tanısında olması gereken kriterler:

1. Herediter olması
2. İnefektif eritropoez bulguları
3. Kemik iliği aspirasyonunda tipik morfolojik eritroblastlar
4. Diğer konjenital anemi nedenlerinin dışlanmasıdır.

Hastalığın tanısındaki önemli ipuçlarından biri aneminin derecesi ile orantısız retikülosit cevabı olmasıdır. Moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte genetik tanı önem kazanmıştır.

KDA Tip I

Tip I KDA otozomal resesif olarak kalıtılır. Makrositer orta-ağır derecede anemi vardır. Hastalarda iskelet bulguları; sindaktili, fazla parmak, boy kısalığı gibi ek bulgular olabilir. Kemik iliğinde patognomik bulgusu, eritrositler arasında kromatin köprüleri olmasıdır. Eritroblastların %1-8'inde görülebilir. Hastaların %80'inde bu bulgu mevcuttur. Bunun dışından kemik

iliğinde megaloblastik değişiklikler ve eritroid hiperplazi eşlik eder. Çift çekirdekli eritrositler %2-10 eritroblastta görülebilir.

CDAN-1 geni ilk tanımlanan KDA genidir. Şimdiye kadar patojenik >30 mutasyon tanımlanmıştır. Genotip fenotip ilişkisi tanımlanmamıştır. CDA-1 geni 15q15.1-3'de bulunur. Bu gen Codanin-1 proteinini kodlar. Kromatin düzenlenmesinde rol oynar. Yakın zamanda Pakistanlı bir ailede C15ORF41 geninde mutasyon tanımlanmıştır. Bu iki gen mutasyonu hastaların %90'ınında gösterilmiştir.

KDA Tip II

En sık görülen KDA alt tipidir. "Herediter eritroblastik multinükleerite ile pozitif asidifiye serum lizis testi" (HEMPAS) olarak adlandırılır. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Normositer anemi görülür. Hastaların %20'si asemptomatik iken %20'sinde transfüzyon bağımlı anemi görülür. Kemik iliği incelemesinde temel bulgu eritroid hiperplazi ile birlikte aynı maturasyon seviyesindeki eritroblastlarda iki veya çok çekirdek olmasıdır (>%10). Ayrıca psödo-Gaucher hücreleri görülebilir. Hastalarda osmotik frajilite testi artmış olabileceğinden sıklıkla herediter sferositoz ile karışır ve tanıda gecikmelere neden olur (Tablo 2).

KDA Tip II'de SEC23B geninde mutasyonlar saptanmıştır. SEC23B geni kromozom 20q11.2'de bulunur. Bu mutasyon sonucunda hücre içi veziküllerin transportunda bozukluk olduğu ve hücre içinde endoplazmik retikulum proteinlerinde birikme oluştuğu gösterilmiştir.

KDA Tip III

En nadir görülen alt tiptir. Otozomal dominant geçiş gösteren familyal olgular dışında az sayıda sporadik olgu tanımlanmıştır. Klinik bulgular tip I ve II'e benzer ancak daha hafiftir. Normositik veya hafif artmış MCV görülür. Splenomegali genellikle yoktur. Kemik iliğinde ışık mikroskobunda temel bulgu dev çok çekirdekli eritroblastlardır. Hastaların bir kısmında retinada maküler dejenerasyon ve monoklonal gammopati ve multipl miyelom görülmüştür. Yakın zamanda KIF23 geninde mutasyon gösterilmiştir.

Transkripsiyon faktörleri ile ilişkili KDA

KLF-1 geninde mutasyon KDA tip IV olarak adlandırılmıştır ve az sayıda hasta bildirilmiştir. Eritroid ve megakaryositik diferansiyasyonda rol oyanayan transkripsiyon faktörü ile ilişkilidir. Hastalarda HbF düzeyi yüksek saptanır. GATA-1 transkripsiyon faktörü mutasyonu X'e bağlı geçişli KDA neden olur. Beraberinde makrotrombositopeni görülebilir.

Sendromlarla ilişkili KDA

Yakın zamanda tanımlanmış bazı sendromlara KDA eşlik edebilir. Majeed Sendromu otozomal resesif geçer. Hastalarda kronik tekrarlayıcı osteomiyelit ve inflamatuar dermatoz ile mikrositer anemi vardır. LPIN2 geninde mutasyon gösterilmiştir. Mevolanat kinaz eksikliği nadir bir metabolik hastalıktır, KDA eşlik edebilir.

Tedavi

Tedavide temel noktalar aneminin düzeltilmesi ve demir birikiminin engellenmesidir. Demir birikimi tedavisinde talasemideki temel prensipler ve şelasyon ilaçları geçerlidir. KDA tip I'de interferon alfa tedavisi kullanılabilir. Tip II'de transfüzyon ihtiyacı olan olgularda splenektomi faydalı olabilir, hemoglobin miktarında bir miktar artış sağlar. Kolesistektomi splenektomi yapılan olgularda rutin önerilmemektedir sadece semptomatik safra taşı olan olgularda endikedir. Ağır olgularda kemik iliği nakli faydası olabilir.

Tablo 2. Herediter sferositoz ve KDA bulgularının karşılaştırılması

Herediter sferositoz	*Ortak*	*KDA*
Retikülosit yüksek	İndirek bilirubin artışı	Retikülosit düşük
	LDH artışı	
	Haptoglobulin düşük	
	Splenomegali	
SPTA 1 lokus		SEC2B lokus
Splenektomi faydalı		Splenektomi hemoglobin düzeyini hafif arttırır

Kaynaklar

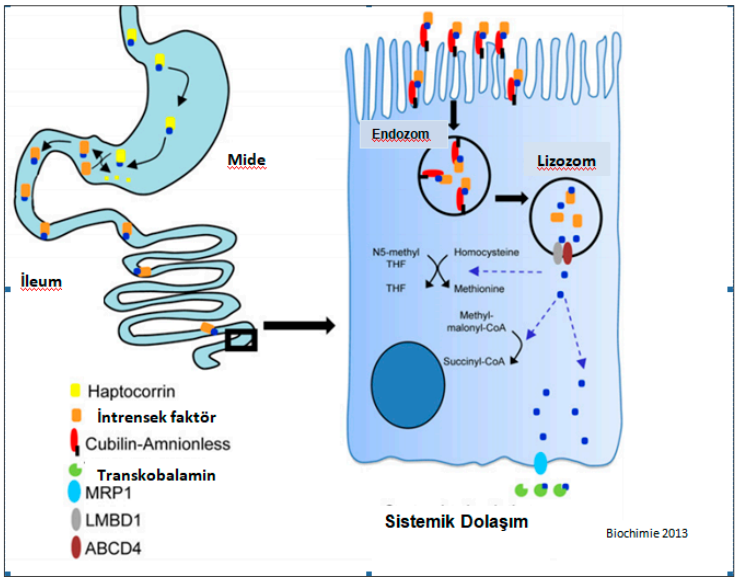
1. Wickramasinghe SN, Wood WG. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. Br J Haematol 2005;131(4):431-446.
2. Dgany O, Avidan N, Delaunay J, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I is caused by mutations in codanin-1. Am J Hum Genet 2002; 71(6):1467-1474.
3. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, et al. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. Nat Genet 2009;41(8):936-940.
4. Liljeholm M, Irvine AF, Vikberg AL, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type III (CDA III) is caused by a mutation in kinesin family member, KIF23. Blood 2013;121(23):4791-4799.
5. Tamary H, Dgany O, Proust A, et al. Clinical and molecular variability in congenital dyserythropoietic anaemia type I. Br J Haematol 2005;130(4):628-634.
6. Heimpel H, Kellermann K, Neuschwander N, H¨ogel J, Schwarz K. The morphological diagnosis of congenital dyserythropoietic anemia: results of a quantitative analysis of peripheral blood and bone marrow cells. Haematologica 2010;95(6): 1034-1036.
7. Sandstr¨om H, Wahlin A. Congenital dyserythropoietic anemia type III. Haematologica 2000;85(7):753-757.
8. Lavabre-Bertrand T, Ramos J, Delfour C, et al. Long-term alpha interferon treatment is effective on anaemia and significantly reduces iron overload in congenital dyserythropoiesis type I. Eur J Haematol 2004;73(5):380-383.
9. Heimpel H, Anselstetter V, Chrobak L, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. Blood 2003; 102(13):4576-4581.
10. Buchbinder D, Nugent D, Vu D, et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with congenital dyserythropoietic anemia and iron overload. Pediatr Transplant 2012;16(3): E69-E73.
11. Ayas M, al-Jefri A, Baothman A, et al. Transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anemia type I successfully treated with allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;29(8):681-682.
12. Heimpel H, Schwarz K, Ebn¨other M, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA I): molecular genetics, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. Blood 2006;107(1):334-340.
13. Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood. 2013;122(13):2162-2166.
14. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. Blood 2020;136(11):1274-1283.

Kalıtsal Megaloblastik Anemiler

Dr. Selin Aytaç
Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Vitamin B12 (kobalamin(Cbl)) ve folat hematopoez için gerekli, suda eriyen vitaminler olup eksikliklerinde megaloblastik anemi gelişir. Dietsel alım eksiklikleri ve kazanılmış nedenlerle gelişen folat ve kobalamin eksikliğinin yanı sıra nadiren genetik nedenler de megaloblastik anemiye neden olurlar. Burada her iki vitaminin transport ve metabolizmasındaki genetik defektlerin belli başlılarından bahsedilecektir.

Dietle alınan kobalaminin(Cbl) emilimi ve metabolizması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Dietle alınan Vit B12'nin Emilimi ve Metabolizması

Folat poliglutamatları ise monoglutamatlara parçalanıp, jejenum lümeninden absorbe edilmektedir. Folatın biyolojik rolü tek karbon transferi olup dihidrofolat ve sonra tetrahidrofolat (THF)'a bir dizi enzimatik reaksiyon ile indirgenir. THF'da 5,10-metilen THF 'a dönüşür ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi ile plazmadaki predominant formu olan L-5-metil-THF oluşur. Folat hücrelere megalin adı verilen reseptöre bağlanmak suretiyle alınır ve burada poliglutamatlanarak biyolojik aktif formu olan poliglutamat tetrahidrofolata dönüşür. Poliglutamat tetrahidrofolat ise DNA sentezi için gerekli pürin, primidin sentezini de içeren biolojik olaylar için tek karbon donörü olarak işlev görür(14).

Vitamin B12 Transport ve Metabolizmasındaki Kalıtsal Bozukluklar

Imerslund-Grasbeck sendromu (Juvenil megaloblastik anemi ya da herediter megaloblastik anemi)

Familyal selektif vit B12 absorpsiyon bozukluğuna bağlı gelişen megaloblastik anemi, vitamin B12–IF kompleksi için ileal reseptörlerden (ileal cubam reseptörleri) (cubilin (CUBN; kromozom 10p13) ya da amnionless (AMN; kromozom 14q32.32) genlerinde mey-

dana gelen biallelik mutasyonlar sonucu gelişen en sık kalıtsal vit B12 eksikliğidir. Kalıtsal olmasına rağmen bulgular doğumdan hemen sonra ortaya çıkmamaktadır çünkü vit B12 anneden bebeğe geçerek depolanmaktadır. Klinik bulgular genellikle 5-6 yaşlarına kadar ortaya çıkmaya başlar, ancak bazen adolesan yaşta da tanı alan vakalar gözlenmiştir. Megaloblastik anemi bulgularına ek olarak kilo kaybı, gelişme geriliği, tekrarlayan gastrointestinal ve respiratuar infeksiyonlar eşlik edebilir. Nörolojik semptomplar değişken düzeyde (hipotoni, hareket bozuklukları, demans, beyinde atrofi, öğrenme güçlüğü) gözlenebilir. Birçok hastada ek olarak glomerüler ya da tubuler tipte proteinüri de izlenmektedir. CUBN genindeki mutasyonlar, spesifik olarak İF-vit B12 kompleksinin CUBN'ne bağlanmasını bozar ayrıca ileum ve renal proksimal tübül epitelinde CUBN plazma membran ekspresyonunu direk ya da indirek olarak engeller. CUBN, böbrekte protein reabsorpsiyonunda anahtar reseptördür ve buradaki azalmış ekspresyon önlenemez biçimde proteinüriye neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile vit B12 eksikliğine bağlı gelişen hematolojik ve nörolojik bulgular düzelmesine rağmen proteinüri vit B12 tedavisine yanıtsızdır.

CUBN domain 8 (ekzon 29) P1297L mutasyonda yapısal değişiklik sonucunda CUBN ile İF-vit B12 affinitesi etkilenmekte CUBN ekspresyonu ya da proksimal tübüllerde CUBN ile protein intereksiyonu bozulmamaktadır. Böylece bu mutasyona sahip hastalarda idrarda protein atılımı değişmemektedir. CUBN aminoterminal bölgesindeki (exon 21) mutasyonlarda ise CUBN'nin AMN etkileşimin bozulmasına böylece hem CUBN hem de AMN membran ekspresyonunun azalmasına yol açmaktadır.

Tanıda kalıtsal İF eksikliği ile çok benzer bulguları olması nedeniyle çok karışmaktadır. Kalıtsal İF eksikliği, pernisiyöz anemiden farklı olarak hastalarda gastrit bulgularının olmaması, gastrik asit sekresyonunun normal olması, parietal hücrelere karşı da antikor olmaması ile ayrılır. Bu hastalıktan sorumlu gen GİF geni(kromozom 11q12.1) olup Imerslund-Grasbeck sendromundan ayrımında Schilling testinin de artık yapılmaması nedeniyle mutasyon analizi (GIF, CUBN ve AMN) ile daha çok tanı konulmaktadır (12,15-26).

Tedavi, her iki hastalıkta da ömür boyu sürecek ve intestinal kobalamin malabsorpsiyonu by-pass edecek, intramusküler vit B12 enjeksiyonlarıdır.

Transkobalamin Eksikliği (Transkobalamin II eksikliği)

Transkobalamin eksikliği diğer ismiyle Transkobalamin II eksikliği, vit B12'nin hücrelere taşınmasındaki bozukluk sonucu, hayatın ilk aylarından başlayan ve intraselüler kobalamin eksikliğine bağlı görülen nadir bir kalıtsal vit B12 bozukluğudur. Bulgular vit B12 eksikliğine benzerdir. Genellikle bulgular doğumdan itibaren başlar ve büyüme geriliği, güçsüzlük ve diare, hematolojik olarak makrositik anemi bulguları mevcuttur. Bazı vakalarda pansitopeni veya izole eritroid hipoplazisi de görülebilmektedir. Bazı vakalarda nörolojik bulguların tanıdan 6 ay ile 30 ay arasında çıkması tanı ve tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Granülosit fonksiyon bozukluğu ile hücresel ve humoral immünitenin etkilendiği ağır immünolojik eksiklikler tabloya eşlik edebilmektedir.

Laboratuarda Cbl düzeyleri çoğunlukla normal bulunmaktadır çünkü dolaşımdaki Cbl'nin %30 kadarı transkobalamine bağlıdır, geri kalan kısım haptocorrine bağlanmaktadır. Haptocorrin düzeyleri normalken, transkobalamin düzeyleri ise ölçülemeyecek kadar azalmıştır. Öte yandan hem serum hem de idrarda artmış metilmalonik asit (MMA) ile artmış homosistein düzeyleri tespit edilmektedir. Tanıda, plazma transkobalamin düzeyinin immunassay ya da transkobalamine özgü kobalamin bağlama kapasitesi testleriyle ölçmek gerekmektedir. Ayrıca genetik analizler ile TCN2 genindeki (kromozom 22q12.2) mutasyonların gösterilmesi ile de tanı doğrulanır (12,13).

Tedavide yüksek doz parenteral hidroksikobalamine (1000mg) verilir ve sonrasında da haftalık olarak parenteral yüksek doz tedaviye (serum kobalamin düzeyini 1000-10000pg/ml tutacak şekilde) transkobalamin yokluğunda Cbl'nin hücre içine transfer olabilmesini sağlamak amaçlı devam edilmelidir. Tedavinin etkinliğini takip ederken hematolojik ve biyokimyasal paremetrelerde yakın takip edilmelidir. Tedavide, hidroksikobalamin yerine siyanokobalamin ve parenteral tedavi (IM) yerine oral tedavi (haftada iki kez 1000mg) kullanılabilir, ancak bu şekilde verildiğinde tedaviden olumlu yanıt alınma oranının düştüğü bildirilmektedir (27-29).

Haptocorrin (Transkobalamin I) eksikliği

Ağır kalıtsal haptocorrin eksikliği, plazma granülosit ve tüm ekzokrin sekresyonlarda haptocorrinin tespit edilememesi ile karakterizedir. Bu hastalarda serum kobalamin düzeyleri düşük veya hiç yokken holoTC normaldir, dolayısıyla bu hastalarda semptom olması beklenmemektedir. Ancak haptocorrin eksikliği olan iki kardeşte optik atrofi, ataksi, demans ve spinal kordun subakut dejenerasyonu bulguları bildirilmiştir. TCN1 geni kromozom 11q11-q12 de yer almaktadır. Bir başka hastada da kalıtsal İF eksikliği (her iki hastalığın geni de 11. kromozomum uzun kolundadır) ile birlikte tanımlanmıştır. Düşük haptocorrin düzeyi olan hastalardaki nörolojik bulguların, serumdaki düşük vit B12 düzeyi ile ilgili olmadığı çünkü kobalamin tedavisi ile bu hastaların nörolojik progresyonlarının engelenemediği de bildirilmektedir. Hafif haptocorrin eksikliği, klinik olmaksızın açıklanamayan düşük kobalamin düzeylerine sahip hastalarda akılda tutulmalıdır.Tanı haptocorrin düzeylerinin azalmış olması ya da tespit edilememesi ve genetik olarak mutasyon (TCN1 geni) gösterilmesi ile konulmaktadır (12).

Kalıtsal Kobalamin Metabolizma Bozuklukları

Doğumsal Cbl metabolizma bozuklukları CblA 'dan Cb1G'ye kadar ve CblJ ve CblX olmak üzere farklı genlerdeki mutasyonları gösterir biçimde adlandırılmıştır. Hastalarda izole hiperhomosistinemi ve homosistinüri, izole metilmalonik asidemi ve metilmalonikasitüri ya da her ikisi birden görülür.

Folik Asit Transport ve Metabolizmasındaki Kalıtsal Bozukluklar

Bu grupta kalıtsal folat malabsorpsiyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği yer almaktadır.

Kaynaklar

1. Andersen CB, Madsen M, Storm T, et al. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. Nature 2010; 464:445-8.
2. Kozyraki R, Cases O.Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders.Biochimie. 2013;95:1002-7.

3. Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS. Megaloblastic Anemia. In: Nathans and Oski's hematology of infancy and childhood. 8th edition. Philadelphia:W.B.Saunders Co;2015.p.336-343
4. Altay C, Cetin M, Gümrük F, Irken G, Yetgin S, Laleli Y. Familial selective vitamin B12 malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in a pool of Turkish patients. Pediatr Hematol Oncol. 1995;12:19-28.
5. Cetin M, Altay C.Efficacy of oral vitamin B12 treatment in children.J Pediatr. 2001 ;139:754.
6. Altay C, Cetin M.Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption.Pediatr Hematol Oncol. 1999;16:159-63.
7. Altay C, Cetin M. Oral treatment in selective vitamin B12 malabsorption.J Pediatr Hematol Oncol. 1997;19:245-6.
8. Bor MV, Cetin M, Aytaç S, Altay C, Nexo E. Nonradioactive vitamin B12 absorption test evaluated in controls and in patients with inherited malabsorption of vitamin B12.Clin Chem. 2005 ;51:2151-5.
9. Bor MV, Cetin M, Aytaç S, Altay C, Ueland PM, Nexo E. Long term biweekly 1 mg oral vitamin B12 ensures normal hematological parameters, but does not correct all other markers of vitamin B12 deficiency. A study in patients with inherited vitamin B12 deficiency.Haematologica. 2008;93:1755-8
10. Ünal Ş, Rupar T, Yetgin S,et al. Transcobalamin II Deficiency in Four Cases with Novel Mutations. Turk J Haematol. 2015;32:317-22.
11. Green R, Datta Mitra A.Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes.Med Clin North Am. 2017;101:297-317
12. Trakadis YJ, Alfares A, Bodamer OA, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. J Inherit Metab Dis. 2014 ;37:461-73.
13. Huemer M, Baumgartner MR.The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. J Inherit Metab Dis. 2019;42:686-705.
14. Huemer M, Diodato D, Schwahn B et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency.J Inherit Metab Dis. 2017;40:21-48.

Pediatrik Terapötik Aferez; Kanıta Dayalı Uygulamalar

Dr. İdil Yenicesu
Memorial Ankara Hastanesi, Ankara

Pediatrik hastalar birçok tedavi yönteminde olduğu gibi terapötik aferez(TA) için de özel hasta grubu olarak kabul edilmelidir. Sadece düşük vücut ağırlıkları nedeniyle oluşan uygulama zorluğu nedeniyle değil yeterli bir santral venöz yol yönetimi, henüz gelişimini tamamlamamış kardiyovasküler ve serebral sistem, elektrolit dengesizliği ve psikolojik özellikler bu tedavi yönteminin çocukluk yaş grubunda uygulanmasını sınırlar veya güçleştirir. Farklı vücut dışı kan hacmi ve sürenin uzunluğu ki antikoagülan miktarının da artışına yol açarak önemli yan etkilerin gelişimini etkiler.

Maalesef pediatri ile ilgili çalışmalar çoğunlukla erişkin uygulamalarından yola çıkarak elde edilen sonuçlar üzerinden yürütülmektedir. Kullanılan ka

Aferez işlemi öncesi en doğru ve güncel bilgilerin elde edilmesi için aferez ekibi hastayı klinikte ziyaret etmeli ve bu ziyarete hastadan sorumlu pediatri uzmanları da katılmalıdır. İşlem öncesi ve süresince hastanın kardiyovasküler ve metabolik durumu takip edilmelidir. TA işleminin yapılacağı alan gerek hastaların konforunu sağlayabilecek gerek beklenmeyen bir komplikasyon oluştuğunda müdahale edebilecek koşullara uygun olmalıdır. Hastanın klinik durumuna uygun olarak işlem aferez merkezinde veya yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilebilir. Ebeveynlerden birinin tercihen annenin işlem sırasında çocuğun yanında olması sakinleştirici etkisi nedeniyle yararlı olabilir. İşbirliğini artırır. Bir çocuktaki toplam kan hacminin hesaplanması önemli yan etki potansiyeline sahip aferez işlemi planlanırken en hayati başlangıç noktasıdır. Toplam kan hacmi (TBV) genellikle çocuğun yaşı, cinsiyeti ve kilosu ile kararlaştırılır. ve karar vermek için başlangıç noktasıdır. İşlem sırasında vücut dışı kan hacminin toplam kan hacminin %10-15'ini aşmaması gerekir. Ayrıca kan ısıtıcısı da kullanılmalıdır. Son teknoloji cihaz kullanımı gereklidir. Aferez işleminde antikoagülasyon için iki seçenek vardır; heparin veya sitrat. Hangisinin kullanılacağı çoğunlukla merkezin deneyimi ile ilişkilidir. Heparin kullanıldığında ACT 180-220 sn aralığında tutulmalıdır. En önemli yan etkisi katater giriş yerinde kanamadır. Sitrata ait önemli yan etki ise metabolik alkaloz ve hipokalsemidir. Bu nedenle mümkünse işlem sırasında özelikle de işlem 3 saatten uzun sürüyor ise elektrolit ve kalsiyum kontrolü yapılmalıdır. Çocuklarda hipokalseminin belirtileri sinsidir ve karın ağrısı, hipotansiyon, bradikardi ve sinirlilik gibi belirtiler ile kendini gösterir.

Kanıta dayalı uygulamalardan kısaca bahsetmeden önce Kategori ve Öneri kavramlarını da detaylandırmak gerekmektedir.

Kategori tanımı

Kategori I Aferezin birinci basamak kabul edildiği durumlardır. TA, birincil bağımsız tedavi olarak veya diğer tedavi biçimleriyle birlikte uygulanabilir.

Kategori II Aferezin ikinci basamak olarak kabul edildiği durumlardır. TA , bağımsız bir tedavi olarak veya diğer tedavi biçimleriyle birlikte uygulanabilir.

Kategori III Aferez tedavisinin optimum rolü belirlenmemiştir. Karar verme kişiselleştirilmelidir.

Kategori IV Kanıtlar aferezin etkisiz veya zararlı olduğunu gösterir.

Öneri Açıklaması

Öneri	*Tanım*
Grade 1A	Güçlü öneri, yüksek kaliteli kanıt
Grade 1B	Güçlü öneri, orta kaliteli kanıt
Grade 1C	Güçlü öneri, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt
Grade 2A	Zayıf tavsiye, yüksek kalite kanıt
Grade 2B	Zayıf öneri, orta kalitede kanıt
Grade 2C	Zayıf öneri, düşük kaliteli veya çok düşük kaliteli kanıt

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)-Kategori II Grade 2C

Tipik olarak febril bir prodromal dönem (sıklıkla viral olduğu düşünülen) ya da aşılama sonrası ortaya çıkan, beyin ve spinal kordun etkilendiği akut, inflamatuar, monofazik, demyelinizan bir hastalıktır. İmmün modulasyonda olduğu gibi, sorumlu olduğu düşünülen antikorları ortamdan uzaklaştırarak etki gösterir. ADEM'in akut fazında TNF, TNFR-1, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinler artmaktadır. GM1 ve CD1a gibi gangliozidlere karşı gelişen antikorlar ve varsa myelin bazik proteine reaktif T helper-2 hücreleri terapötik plazmaferez ile uzaklaştırılabilir. Uygulama sayı ve/veya süresiyle ilgili öneri yapılabilecek net standartlar bulunmamaktadır. Genellikle 2-3 işlemden sonra gözle görülür cevap alınmaktadır. Eğer tedavinin erken döneminde düzelme gözlenmiyorsa cevap alma olasılığı daha azdır.

Akut İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati- Guıllaın-Barrė Sendromu- Kategori I Grade 1A

Motor ve duysal periferik sinirleri etkileyen, akut, progresif, paralizi yapan bir hastalıktır. Etiyoloji, periferik sinir myelininde otoimmün, antikor aracılı hasar oluşmasıdır. Terapötik plazmaferez, motor düzelmeyi hızlandırır. Ventilatörde geçen zamanı kısaltır. İşlem sıklıkla günaşırı ve 10-14 güne yayılacak şekilde 5-7 işlem olarak yapılır. Otonom disfonksiyon nedeniyle intravasküler sıvı kayması nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmelidir.

Anti-Glomerular Bazal Membran Hastalığı -Goodpasture Sendromu-Kategori I, Grade 1A

Goodpasture sendromu hızlı ilerleyen glomerulonefrit, anti glomeruler bazal membran antikorlarının (GBM) varlığı ve bazen eşlik eden akciğer hemorajisi ile karakterizedir. TA pulmoner hemorajiye neden olan otoantikorların ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Diyalize bağımlı olan hastaların işlemlerden fayda görmeyeceği ve pulmoner hemoraji olmadıkça uygulanmaması gerektiği belirtilmektedir. Anti-GBM seyrinde işlemlere erken başlanması (kreatinin< 6,6 mg/dl) kritik öneme sahiptir. İşlemlere minimum 14 gün, glomeruler veya pulmoner hasar kanıtı ortadan kalkıncaya kadar devam edilmelidir. Antikor olması ya da olmaması, tedaviye başlama ya da tedaviyi sonlandırma için kriter olarak kullanılmamalıdır.

Atopik Dematit-Kategori III, Grade 2A-ECP, 2C IA, 2C TPE

Genel popülasyonun %2-20'sini etkileyen kronik, kaşıntılı, tekrarlayan seyir gösteren enflamatuar bir deri hastalığı olup hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Karakteristik yaş bağımlı dağılım paternleri ve lezyonlarının morfolojisi ile birlikte eozinofilik/spongiotik bir enflamasyon oluşturur. Daha çok çocukluk çağında görülen bir deri hastalığı olmakla birlikte persistan atopik dermatit, erişkin başlangıçlı atopik dermatit ya da tekrarlayan atopik dermatit şeklinde erişkin dönemde de görülebilmektedir. Genellikle besin allerjisi, astım ve alerjik rinit olmak üzere tip I alerjik hastalıklar ile ilişkilidir. Patofizyolojisi karmaşık olan atopik dermatit genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastaların tedavisinde ECP, TPE ve IA uygulanabilir.

Otoimmün Hemolitik Anemi-Soğuk Aglütinin Hastalığı Kategori II, Grade 2C, Sıcak Antikorlar ile Gelişen Otoimmün Hemolitik Anemi Kategori III, Grade 2C

Otoimmün hemolitik anemi; terminal litik kompleks (C5b-C9) tarafından otoantikor aracılı intravasküler hemolizi ya da daha sıklıkla dalakta makrofaj-fagositik sistem tarafından ekstravasküler hemolizi içine alan bir hastalık grubudur. Sıcak antikorlarla gelişen otoimmün hemolitik anemi ve soğuk aglutinin hastalığı olarak ikiye ayrılır. Terapötik plazmaferez patojenik immün kompleksleri, aktive kompleman komponentlerini ve dolaşan otoantikorları ortamdan uzaklaştırabilir. İmmunsupresif tedavi etkisini gösterinceye kadar, ya da immunsupresif tedaviye direnç varlığında kullanılabilir. Eğer oda sıcaklığında aglütinasyon gösteren IgM yapısında soğuk bir otoantikor mevcutsa, hücre ayırıcı cihazda ve setlerde eritrosit aglütinasyonu görülebilir. Bu durumlarda tedavi, ekstrakorporeal dolaşımda 37°C'lik yüksek sıcaklık ayarlaması gerektirebilir. Ciddi hastalarda, hemoliz kontrol altına alınana ve transfüzyon ihtiyacı sınırlandırılana veya ilaç tedavisi etkisini göstermeye başlayana kadar uygulanabilir.

Kronik fokal ensefalit-Rasmussen Ensefaliti-Kategori III, Grade 2C

"Kronik ensefalit ve epilepsi" ilk kez 1958'de Theodore Rasmussen tarafından çocukluk çağında fokal motor nöbetler ile başlayan, progresif hemiparezi, bilişsel işlevlerde bozulma ve progresif tek taraflı serebral atrofinin eşlik ettiği dirençli fokal epilepsi olarak tanımlandı. Antiepileptik ilaçların nöbetleri kontrol altına almakta yetersiz kaldığı, ancak hemisferektomi ile hastalık sürecinin durdurulabildiği bildirildi. Patolojik incelemede perivasküler lenfosit (başlıca T lenfositleri) infiltrasyonu, mikroglial nodüller ve lenfosit infiltrasyonu ile kalınlaşmış meninksler görüldü. Bu bulgulara dayanılarak viral etiyoloji düşünülmekle birlikte, beyin örneklerinde viral parçacıkları tespit etmek için yapılan çalışmalar sonuçsuz kaldı. 1980'lerden itibaren birçok araştırmacı Rasmussen ensefaliti (RE) veya Rasmussen sendromu kavramını benimsedi.Bununla birlikte tanımlanmasından bu yana 50 yıldan fazla zaman geçmesine rağmen nedeni bilinmemektedir. Son yıllarda hastalığın otoimmün kökenli olduğu düşünülmektedir. Epilepsi cerrahisi tek çözümdür ancak yaş nedeniyle erken dönemde yapılması mümkün değil ise diğer immünmodülatör tedaviler ile birlikte TPE /IA uygulanabilir.

Koagülasyon faktör inhibitörleri-Kategori III, Grade 2B (IA), 2C(TPE)

Faktör eksikliği konjenital (doğuştan) ya da edinilmiş olabilir. Edinilmiş eksikliklerin çoğunluğu otoantikorlarin sonucudur. Buna ek olarak konjenital faktör eksikliği hastaları faktörlere karşı inhibitörler ve alloantikorlar geliştirebilirler. Ciddi hemofili A (faktör VIII eksikliği) hastalarının %20-30'u

inhibitör geliştirirler. Allo ya da otoantikorlar koagülasyon faktörlerine bağlanarak retikuloendotelyal sistem tarafından temizlenmesine sebep olur ya da fonksiyonlarını inhibe eder. Bu iki durum da kanamaya yatkınlık ile sonuçlanır. Koagülasyon faktörlerine karşı oluşan antikorlar genellikle IgG4 tipindedir. IA da IgG4 alt tipinin temizlenmesinde oldukça etkilidir. Bu antikorların terapötik plazmaferez uygulamasıyla uzaklaştırılıp, hastanın klinik seyrinin iyileştirilmesi ve kanama eğiliminin azaltılması amaçlanmaktadır.

Ailesel Hiperkollestrolemi- Kategori I, Grade 1A

Familyal hiperkolesterolemi (FH), hepatosit apolipoprotein-B (apo-B) reseptöründe tanımlanmış mutasyon sonucu LDL'nin karaciğerden uzaklaştırılmasında azalma ile ilişkili, otozomal dominant bir hastalıktır. Ateroskleroz oluşumunu engellemek için kan LDL konsantrasyonunu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltılır. Bu aynı zamanda ksantomanın boyutunu küçülterek aterom plak oluşumunu engelleyerek veya var olan aterom plaklarını gerileterek ve/veya stabilize ederek anjina pektoris ve miyokard infarktüs gelişimini engeller. Homozigot hastalarda oluşabilecek aort stenozunu engellemek için küçük yaşlarda tedaviye başlanması (6-7 yaşlarında) önerilir.

Fokal Segmental Glomeruloskleroz -Kategori I, Grade 1B

Fokal segmental glomeruloskleroz erişkin ve çocuklardaki böbrek yetmezlik nedenlerinin %15-20'sini oluşturur. Karakteristik histolojik bulgusu normal bir glomerül komşuluğundaki bazı glomerüllerde fokal skleroz alanlarıdır. Renal fonksiyonda ve proteinüride iyiye gitme ve kolesterol düzeyinde azalma amacı ile TA yapılmaktadır. FSGS'li hastaların serumu izole fare glomerülleriyle inkübe edildiklerinde derin albümin kaçağına sebep olan ve hastalık unsuru olarak nitelenen muhtemelen 30-50 kDa luk bir glikoprotein olan 'geçirgenlik faktörü'nü içerdiği izlenmiştir.

Graft-versus-host hastalığı - Kategori II, Grade 1B (Kronik), 1C (Akut)

Graft versus host hastalığı, allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonlarından sonra alıcının farklı dokularına karşı saldırıya geçen donör T lenfositlerine bağlı olarak gelişen morbidite ve mortalitesi yüksek, sık izlenen bir komplikasyondur. ECP müdahale edilen lenfositlerde apopitozun indüksiyonu, monosit kökenli dendiritik hücre diferansiyasyonunun modülasyonu, monositler ve T hücrelerde antiinflamatuar sitokin üretiminde artış, DC antijen sunma fonksiyonunda azalma, normal yardımcı T hücrelerinde ve DC alt gruplarında restorasyon ve immün tolerans sağlamak için regülatuar T hücrelerinin indüksiyonu olarak sayılabilir.

Fulminan Wilson Hastalığı- Kategori I- Grade 1C

Hepatositlerde bulunan ATP7B geninin (bakır taşıyıcı P-tipi ATPaz proteini) otozomal resesif genetik bozukluğudur. ATP7B protein eksikliği safra bakır ekskresyonunu bozarak karaciğer, beyin, kornea ve böbrekte bakır birikmesine yol açar. Wilson hastalarında hepatik, nörolojik ve/veya hematolojik belirtiler görülür. Nadir olarak nekrotik hepatositlerin seruma saldığı serbest bakır ile Wilson hastalığı fulminan hepatik yetmezlik olarak görülür. Bakır artışı ciddi DAT-negatif hemolize ve akut renal yetmezliğe (hypercuperemia ve intravasküler hemolize ikincil) yol açar. Bu sendroma hızlı klinik bozulma ve karaciğer nakli olmaksızın neredeyse her zaman ölüm eşlik eder. Serum bakır düzeylerini hızla azaltacak alternatif yöntem olmadığından, terapötik plazmaferez bu senaryoda hızla bakırı uzaklaştırabildiği için faydalı olabilir.

ANCA İlişkili Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit (Wegener Granulamatoz)

ANCA-ilişkili hızlı ilerleyen glomerulonefrit, hızlı ilerleyen glomerulonefrit nedenlerinden birisidir. Üst ve alt solunum yollarını tutabilen, multisistemik granulomatoz vaskülitle karakterize bir hastalıktır. Dializ bağımlılığı olan veya diffüz alveoler hemorajisi olan hastalarda daha etkindir.

Şiddetli falciparum sıtmasında ölüm oranı %5-20 arasındadır. Özellikle çocuklarda ortaya çıkan P. Falciparumda şiddetli anemi, hipoksemi, nörolojik belirtiler ve metabolik bozukluklar izlenir ve agresif tedavi gerektirir. Eritrosit değişimi %10'dan fazla parazit varlığında gereklidir ve en kısa sürede başlatılmalıdır. Böylece mikro dolaşımda iyileşme sağlanır.

Hipertrigliseridemi- Kategori I, Grade 2C

Trigliseridlerin aşırı derecede yükselmesi artmış üretim veya azalmış katabolizma ile ilişkilidir. Herediter nedenler acil TA ihtiyacı oluşturmaz. Ancak diabet, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, hipotroidizm , ilaçlar(steroid ve L-asparaginaz) önemli sekonder hipertrigliseridemi nedenidir. Bu gibi nedenler ile oluşan hipertrigliseridemide pankreatiti önlemek için TA uygulanabilir. Yüksek trigliserid düzeyi nedeniyle işlemi gerçekleştirmek güç olabilir.

Zehirlenme, Kategori II / III, Grade 2C

Eğer zehirlenmeye yol açan madde kanda %80 den fazla proteine bağlanarak taşınıyor ise TA işleminin yararı olabilir. Bağlanmayı artırmak için protein içeriği yüksek sıvılar ile değişim yapılmalıdır. Eğer yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olan bir zehir söz konusu ise o zaman plazma da kullanılabilir.

Waldenstrom Makroglobulinemisi

Dr. Sibel Hacıoğlu
Pamukkale Üniversitesi, Denizli

"Makroglobulinemi" terimi, belirli klonal lenfoproliferatif bozukluklarda ve plazma hücre diskrazilerinde IgM monoklonal proteinin fazla üretimini ifade eder. Bu geniş tanım; IgM tipi önemi belirsiz monoklonal gammopati (IgM MGUS), smoldering Waldenstrom Makroglobulinemisi (WM), WM ve IgM monoclonal proteininin saptandığı kronik lenfositik lösemi (KLL), bazı lenfoma varyantları ve primer amiloidoz gibi çeşitli hastalıkları içerir.

WM, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1400 yeni vaka teşhisi konan, yılda yaklaşık olarak 3/milyon insidansıyla seyrek görülen bir hastalıktır [1]. Tanı anındaki medyan yaş 70'dir. Hastaların yüzde 10'undan azı 50 yaşın altındadır ve yaklaşık yüzde 60'ı erkektir.

Mutlak risk düşük kalmasına rağmen, WM'li hastaların birinci derece aile üyeleri, beklenenden daha yüksek bir WM geliştirme sıklığına sahiptir.

Patogenez

WM'nin habis B hücrelerinde hem somatik mutasyonlar hem de kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. MYD88 geninin (MYD88 L265P) tekrarlayan bir mutasyonu, WM'li hastaların büyük çoğunluğunda mevcuttur [2]. WM ile yüksek oranda ilişkili olmasına rağmen, MYD88 mutasyonları tamamen spesifik değildir. WM hastalarının yaklaşık yüzde 40'ında CXCR4 geninde tekrarlayan mutasyonlar vardır.

- *MYD88* ^{Mut} *CXCR4* ^{WT} - *MYD88* mutasyonlu, *CXCR4* mutasyonu olmayan tümörler en yaygın alt tiptir. Bu tümörler genellikle BTK inhibisyonuna iyi yanıt verir.
- *MYD88* ^{Mut} *CXCR4* ^{Mut} – Her iki mutasyonu da taşıyan tümörlerdir. Hiperviskozite ve kemik iliği tutulumu daha sıktır. CXCR4'e göre tedavi yanıtının derinliği daha az ve progresyonsuz sağ kalım daha kısadır.
- *MYD88* ^{WT} - *MYD88* mutasyonlu tümörler ile karşılaştırıldığında, wild tip *MYD88'li* tümörler daha agresif bir seyir *izler* ve genel sağkalım daha kısadır ve Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörlerine zayıf yanıt ile ilişkilidir. [3,4]

MYD88, Toll like reseptör sinyallenmesini artırır, böylece hem normal hem de neoplastik B hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalmasıyla bağlantılı olan NF-kB ailesinin transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca MYD88 ayrıca, B hücresi hayatta kalma ve büyümesini de destekleyen, B hücresi reseptör sinyal yolunun önemli bir bileşeni olan BTK sinyallenmesini de arttırmaktadır. WM ile yüksek oranda ilişkili olmasına rağmen, *MYD88* mutasyonları tamamen spesifik değildir; ayrıca diffüz büyük B hücreli lenfomaların bazı subtiplerinde, diğer plazma hücre diskrazilerinin subtiplerinde (örn., IgM MGUS) ve düşük dereceli B hücreli lenfoproliferatif bozukluklarda da bildirilmiştir.

Bu klonal B hücreleri popülasyonu, anormal monoklonal IgM üretimiyle sonuçlanır. Bunun sonucunda;

- Pentamerik konfigürasyonu serum vizkositesini arttırarak hiperviskosite semptomları
- Miyelin ilişkili glikoprotein veya diğer sinir komponentlerine yönlenmiş otoAb görevi görerek nöropati
- Eritrositlere yönelerek coombs (+) soğuk hemolitik anemi
- Tek başına veya amiloid ile kombinasyon halinde amorf materyal oluşturup böbreklerde, GİS'de veya citte ekstraselüler birikimi sonucu semptomlar
- Soğuk havalarda serumda çökerek kriyoglobulinemi semptomları ortaya çıkabilir.

Klinik

Hiperviskozite sendromu: Hiperviskozite ile ilgili semptomlar, hastaların %30'una varan bir kısmında mevcuttur ve bulanıklık veya görme kaybı, baş ağrısı, vertigo, nistagmus, baş dönmesi, kulak çınlaması, ani sağırlık, diplopi veya ataksi gibi nörolojik bulgularla ilişkilidr. Belirgin hiperviskozite nadiren konfüzyon, demans, bilinç bozuklukları, felç veya komaya yol açabilir [5]. Aneminin eşlik ettiği durumlarda hiperviskozite ve buna bağlı plazma hacim genişlemesi kalp yetmezliğini hızlandırabilir veya şiddetlendirebilir. Semptomatik hiperviskozite tıbbi bir acil durumdur.

Nöropati - Hastaların yaklaşık yüzde 20'si tanı anında nöropati semptomları gösterebilir. En sık görülen nörolojik anormallik, parestezi ve güçsüzlüğe neden olan distal, simetrik ve yavaş ilerleyen sensörimotor periferik nöropatidir [6]. Alt ekstremiteler genellikle üst ekstremitelerden daha fazla tutulur. Anti-miyelin ile ilişkili glikoprotein (MAG) aktivitesi, bu hastaların yaklaşık yarısında bulunur.

Kriyoglobulinemi: Hastaların %7-20'sinde tip I kryoglobulinler mevcuttur ancak bunların %5'inden azı semptomatiktir. Artralji, Raynaud fenomeni, purpura, deri ülserleri, akrosiyanoz, IgM düzeylerinin tesbitinde yanılmalara yol açabileceğinden, soğuk aglutinin ve kryoglobulin ölçümü öncelikle yapılmalıdır.

Laboratuvar bulguları

Tam kan sayımı - Yeni teşhis edilmiş WM'li hastaların yaklaşık yüzde 40'ında anemi görülebilir. Semptomatik WM'si olan hastaların yaklaşık yüzde 80'inde orta ila şiddetli derecede anemi bulunur ve periferik kan yaymasınd rulo formasyonu tipiktir. Lenfositoz ve monositoz da WM'de sık görülen bulgulardır. Başlangıçta lökopeni ve trombositopeni (ilik infiltrasyonuna bağlı) mevcut olabilir, ancak trombosit sayısı nadiren 50.000 / mikroL'nin altındadır. Trombositopeni, kemik iliği infiltrasyonu, otoimmün yıkım ve / veya hipersplenizme bağlı olabilir.

Trombosit fonksiyonları ve pıhtılaşma anormallikleri; Pıhtılaşma ile ilgili en sık görülen laboratuvar anormalliği, IgM paraprotein tarafından fibrin polimerizasyonunun inhibisyonunun bir yansıması olan trombin süresinin uzamasıdır IgM paraprotein ile trombosit yüzey membran glikoproteinleri arasındaki etkileşim nedeniyle trombosit fonksiyon bozuklukları kanama süresinin uzamasına ve trombosit fonksiyonlarında testlerinde bozulmaya neden olur. Ayrıca Edinilmiş von Willebrand hastalığı, yüksek IgM seviyelerine sahip WM'li hastalarda gelişebilir

Kemik iliği: Kemik iliğinde >%10 lenfoid ve plazmasitoid hücreler ile infiltrasyon görülür. Bu hücreler yüzey IgM +, CD5 - / +, CD10-, CD19 +, CD20 +, CD22 +, CD23-, CD25 +, CD27 +, FMC7 +, CD103-, CD138-) ifade etmelidir.

Serum protein elektroforezi (SPEP): Serumdaki monoklonal IgM proteininin saptanması, WM için önemli bir tanı kriteridir. Serum protein elektroforezi (SPEP)'de gama alanında göç eden keskin, dar bir artış ile monoklonal IgM bandı izlenir. SPEP, monoklonal protein için iyi bir tarama testi olsa da, monoklonal bir proteinin varlığını doğrulamak ve türünü belirlemek için genellikle serum immünofiksasyonu olmak üzere ek çalışmalar yapılmalıdır.

Tanı

Serumda herhangi bir düzeydeki monoklonal IgM varlığı ve kemik iliğinde ≥%10 intertrabeküler paterndetipik immunfenotipe sahip plazmasitoid veya plazma hücre farklılaşması sergileyen lenfoid infiltrasyonunun varlığı ile tanı konur. MYD88 L265P gen mutasyonu, WM'li hastaların yüzde 90'ından fazlasında tanımlanmıştır ve WM'yi diğer koşullardan ayırt etmede yardımcı olabilir

Tedavi

WM'li hastaların ilk değerlendirmesi, tanıyı, hastalığın derecesini, ilişkili durumların varlığını ve hastanın performans durumunu belirlemelidir.

Asemptomatik hastalar - WM'li hastaların yaklaşık1/4'ünde hastalığa ait semptom ve/veya sitopeniler yoktur. Bu hastalar için için smoldering WM tanımı kullanılır ve semptomlar gelişene kadar tedavi edilmemelidir [7]. Bu popülasyonda tedaviyi erteleme kararı, tedavisiz iyi prognoza ve tedavinin kısa ve uzun vadeli komplikasyonlarına ilişkin endişelere dayanmaktadır.

Semptomatik hastalar - Tedavi semptomatik WM'si olan hastalar için endikedir. Aşağıdaki semptomlardan herhangi birinin varlığı, tedavinin başlatılması için bir gösterge olarak kullanılabilir;

- Sistemik semptomlar - Ateş, yoğun gece terlemeleri, yorgunluk, kilo kaybı ve / veya şiddetli nöropati
- Fiziksel bulgular - Semptomatik veya hacimli (≥5 cm) lenfadenopati, semptomatik hepatomegali ve / veya semptomatik splenomegali
- Laboratuvar anormallikleri - Hemoglobin ≤10 g / dL veya trombosit sayısı <100.000 / mikroL
- Bir arada bulunan hastalık - Organ disfonksiyonu, semptomatik kriyoglobulinemi, soğuk aglütinin anemisi, immün hemolitik anemi ve / veya trombositopeni veya WM'ye bağlı nefropati ile birlikte immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu

hiperviskozitenin acil yönetimi - Semptomatik hiperviskozite, acil plazmaferez gerektiren tıbbi acil bir durumdur. Serum viskozitesini daha da artırabileceğinden plazmaferez öncesinde mümkünse eritrosit transfüzyonlarından mümkünse kaçınılmalıdır. Teşhis, serum viskozitesi ölçülerek konulsa da, hastanın semptomları ve fiziksel bulguları (örn. Oronazal kanama, bulanık görme, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi, retina ven dolgusu) varlığında plazmaferez kararı verilmelidir.

Tedavi seçenekleri

Anti CD20 monoklonal antikor tedavileri

Kimerik anti-CD20 monoklonal antikor **Rituksimab**, WM tedavisinde tek başına veya kombinasyon halinde en sık kullanılan ajanlardan biridir. Tek ajan olarak rituksimab, %40-50'lik bir genel yanıt oranı (ORR, minör yanıt veya daha iyisi, serum IgM seviyesinde başlangıca göre en az %25 azalma) sağlar ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) WM hastalarında 12-24 ay arasında değişmektedir [8,9]. Yaygın kullanımına rağmen rituksimab, paradoksal IgM alevlenmeleri ve rituksimab intoleransı gibi WM'ye özgü yan etkilerle ilişkilendirilmiştir [10,11]. Tamamen insan anti-CD20 monoklonal antikoru Ofatumumab'ın da WM hastalarında güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir [12]. Ofatumumab tedavisi, rituksimab ile karşılaştırıldığında %60 ORR ve %10 daha düşük IgM alevlenme oranı ile ilişkilendirilmiştir. Ofatumumab, rituksimab intoleransı olan hastalarda kullanılabilir, ancak hastaların %25'inde ofatumumab intoleransı gelişebilir [11]. WM'de insanlaştırılmış, gliko-değiştirilmiş anti-CD20 monoklonal antikor Obinutuzumab ile ilgili mevcut veriler, vaka raporları ile sınırlıdır. Polonya Miyelom Konsorsiyumu şu anda daha önce tedavi edilmiş WM hastalarında tek ajanlı obinutuzumab'ı değerlendirmektedir.

Kemoterapi

Nükleosit analogları (yani fludarabin ve kladribin) ve alkilleyici ajanlar (yani siklofosfamid ve bendamustin), anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab ile kombinasyon halinde kullanılır. Kök hücre hasarı ve diğer toksisiteler göz önüne alındığında, nükleozid analogları WM tedavisinde daha az sıklıkla kullanılmaktadır [13]. Siklofosfamid, deksametazon ve rituksimab (CDR) ve bendamustin ve rituksimab (Benda-R) gibi alkilleyici ajan bazlı kombinasyonlar geriye dönük ve ileriye dönük çalışmalarda değerlendirilmiştir [14,15,16]. Genel olarak, bu rejimler %80-90 ORR ve 36-60 ay arasında değişen medyan PFS ile ilişkilidir. Karşılaştırmalı analizler, Benda-R ile siklofosfamid bazlı rejimlerden daha iyi PFS göstermektedir [15,16].Alkilleyici ajanlar, maruz kalan hastaların yaklaşık %3-5'inde sekonder miyeloid neoplazm riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir [17].

Proteozom İnhibitörleri

Proteazom inhibitörleri bortezomib ve karfilzomib, rituksimab ve deksametazon ile kombinasyon halinde WM tedavisinde aktiftir. Bu kombinasyon rejimleri %90 ORR ve 48 ile 60 ay arasında değişen medyan PFS ile ilişkilidir [18,19,20,21]. Bortezomib, haftada iki kez uygulandığında WM hastalarında yüksek periferik nöropati oranları ile ilişkilendirilmiştir. Nöropati insidansı haftada bir bortezomib uygulanarak azaltılabilir [18,19]. Subkutan bortezomib uygulaması multipl miyelomlu hastalarda daha düşük nöropati oranları ile ilişkilendirilmiştir, ancak WM hastalarında bu yaklaşımla ilgili yayınlanmış veri yoktur. Karfilzomib tedavisi, WM hastalarında nöropati ile ilişkili değildir. Hiperlipazemi ve hiperamilazemi, karfilzomib ile tedavi edilen WM hastalarında doz azalmasına neden olmuştur.

Bruton kinaz inhibitörleri

Oral BTK inhibitörü ibrutinib, Nisan 2015'te semptomatik WM'li hastaların tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Onay, daha önce tedavi edilmiş WM'li 63 hastada yapılan prospektif bir çalışmada gözlenen %90 ORR'ye dayanmaktadır [22]. Medyan PFS'ye henüz 5 yıllık takipte ulaşılamamıştır [23]. Yanıt derinliği ve PFS, WM hastalarının genomik profilinden etkilenmektedir. Spesifik olarak, tek genomik anormallik olarak MYD88 L265P'ye sahip WM hastaları, ibrutinibe karşı daha derin ve daha kalıcı yanıtlara sahip olma eğilimindedir ve majör yanıt oranı (kısmi yanıt veya daha iyisi, başlangıçtan itibaren serum IgM düzeyinde en az %50 azalma) %80 ve 5 -yıllık PFS oranı %75 iken, eşzamanlı MYD88 ve CXCR4 mutasyonları olan WM hastalarında majör yanıt oranı %60 ve medyan PFS 4 yıldır.MYD88 veya CXCR4 mutasyonları olmayan WM hastalarının hiçbirinde kısmi yanıt gözlenmemiş olup, medyan PFS 2 yıldan kısa bulunmuştur.

Ibrutinib tedavisi hastalık ilerleyene veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmelidir. Ibrutinib, diğer yan etkilerin yanı sıra kanama komplikasyonları ve atriyal fibrilasyon ile ilişkilendirilmiştir. İbrutinib kullanımında cerrahi prosedür uygulandığında hastalara kanama riskini en aza indirmek için prosedürün invazivliğine bağlı olarak ameliyattan önce ve sonra ibrutinibin kesilmesi önerilmelidir.

Kaynaklar

Fonseca R, Hayman S. Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol 2007; 138:700.

Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367:826.

Poulain S, Roumier C, Decambron A, et al. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2013; 121:4504.

Treon SP, Xu L, Guerrera ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol 2020; 38:1198.

Pavy MD, Murphy PL, Virella G. Paraprotein-induced hyperviscosity. A reversible cause of stroke. Postgrad Med 1980; 68:109.

Baehring JM, Hochberg EP, Raje N, et al. Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4:547.

Kyle RA, Benson JT, Larson DR, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. Blood 2012; 119:4462.

Treon SP, Agus TB, Link B, Rodrigues G, Molina A, Lacy MQ, et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. J Immunother. 2001;24:272–9.

Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efstathiou E, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma. 2002;3:163–6.

Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2004;15:1481–3.

Castillo JJ, Kanan S, Meid K, Manning R, Hunter ZR, Treon SP. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2016;174:645–8.

Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, Hofmeister CC, Hayman SR, Leonard JP, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol. 2017;4:e24–e34.

Olszewski AJ, Treon SP, Castillo JJ. Evolution of management and outcomes in Waldenstrom macroglobulinemia: a population-based analysis. Oncologist. 2016;21:1377–86.

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25:3344–9.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381:1203–10.

Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Ann Hematol. 2018;97:1417–25.

Martin P, Chen Z, Cheson BD, Robinson KS, Williams M, Rajguru SA, et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2017;178:250–6.

Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013;122:3276–82.

Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010;85:670–4.

Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27:3830–5.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood. 2014;124:503–10.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372:1430–40.

Treon SP, Meid K, Gustine J, Bantilan KS, Dubeau T, Severns P, et al. Long-term follow-up of previously treated patients who received ibrutinib for symptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia: update of pivotal clinical trial. Blood. 2017;130(Suppl 1):2766.

MALT Lenfoma (Marjinal Zon Lenfoma)

Dr. Ozan Salim
Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Epidemiyoloji

Marjinal zon lenfoma (MZL), Hodgkin dışı lenfomalar (NHL) arasında üçüncü en sık görülen lenfoma alt tipidir. NHL'lerin yaklaşık % 10 'unu oluşturmaktadır. Ortanca görülme yaşı 60 yaştır ve kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla görülür. Ekstranodal MZL (MALT lenfoma), Splenik MZL (SMZL), Nodal MZL (NMZL) olarak üç ana alt tipe ayrılmaktadır. Ekstranodal MZL (MALT lenfoma), MZL'nin %65'ini, SMZL %20'sini, NMZL ise %5'ini oluşturur.

Tanı: Ekstranodal MZL (MALT lenfoma) tanısı, etkilenmiş dokudan (en fazla mide) biyopsi ile konulur. Tanı için immünhistokimya panelinde CD20, CD10, CD5 ve siklin D1 yer almalıdır. Mide MALT lenfomasında aktif H. pylori enfeksiyonu için immünhistokimya, üre nefes testi, seroloji ve/ veya dışkıda antijen testleri yapılmalıdır. SMZL tanısı, çevresel kan ve kemik iliği örneklerinde morfoloj, histoloji ve akış sitometrisi kombinasyonu ile konabilir. SMZL'da neoplastik lenfositlerde sıklıkla villus gözlenir. Ancak hem görülemediği durumlar (teknik nedenler gibi) hem de lenfositlerde villus gözlenebilen diğer lenfomaların olabileceği akılda tutulmalıdır. Tanısal süreçte genel lenfoma hastası yaklaşımına ek olarak HCV-pozitif ise kriyoglobulinler ve kriyokrit bakılması, orbita ve tükrük bezi gibi organların BT veya MR ile görüntülenmesi, endoskopik ultrason (gastrik MZL da gastrik duvar infiltrasyonunu ve perigastrik lenf nodu tutulumunu tanımlamak için), tükrük bezi tutulumunda Anti-SSA/Ro ve Anti-SSB/La antikorları, ince barsak tutulumunda doku örneklerinde campylobacter jejuni, oküler tutulumda chlamydohila psittaci ve cilt tutulumunda borrelia burgdorferi araştırılması gerekebilir.

Evreleme ve prognoz

Evreleme amaçlı gastroözefageal bileşkeden duodenuma kadar çok sayıda biyopsi alınması önem taşır. Lugano gastrointestinal lenfoma evreleme sistemi çoğunlukla kullanılan evreleme sistemidir. Gastrik duvar tutulumunun derinliğini daha doğru tanımlayan Paris evreleme sistemi, H. pylori eradikasyon tedavisine yanıtı öngördürdüğü için kullanılabilir. Özel bir prognostik indeks olan MALT-IPI ile 5 yıllık olaysız sağkalım oranlarını %70 (düşük risk), %56 (orta risk) ve %29 (yüksek risk) olarak bildirmiştir.

Tedavi

a. Lokalize HP (+) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II): HP eradikasyonu ile tam remisyon elde edilip uzun süre remisyon kontrolü sağlanabilir. Tedaviden 6 hafta sonra güvenilir bir yöntemle HP eradikasyonu değerlendirilmelidir. HP eradikasyonu sonrası lenfoma yanıtları 12 aya kadar geciken dönemlerde olabileceğinden erken dönemde tedavi başarısızlığı düşünülmemelidir. Tedavi sonrası çoklu biyopsi ile 3-4 ayda bir, sonraki 2 yıl yılda 2 kez yakın endoskopi takibi önerilir. Sebat eden fakat stabil seyreden veya tekrarlayan (uzak metastaz ve/ veya büyük mide tümörü olmayan) hastalarda bekle ve gör politikası izlenebilir.

Tablo 1. Lugano gastrointestinal evreleme sistemi
Evre I: Tümör GI yolda sınırlı. Tek primer veya çok sayıda bağımsız lezyon olabilir
Evre I_1: İnfiltrasyon mukozaya sınırlı
Evre I_2: Muskularis propria, subseroza, serozaya veya ikisine birden infiltrasyon
Evre II: Tümör batın içine yayılmış
Evre II_1: Lokal lenf düğümlerinin tutulumu (gastrik lenfoma için paragastrik, intestinal lenfoma için paraintestinal lenf düğümü tutulumu)
Evre II_2: Uzak lenf düğümlerinin tutulumu (paraaortik, parakaval, pelvik veya çoğu tümör için inguinal lenf düğümleri; intestinal lenfoma için mezenteriklenf düğümleri)
Evre II_E: Tümör komşu organ veya dokunun serozasını penetre etmiş
Evre III: Bu sistemde evre III hastalık yoktur
Evre IV: Disemine ekstra nodal tutulum veya supradiyafragmatik lenf düğümütutulumu.
GI: Gastrointestinal

Tablo 3. Gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfomalarda Helicobacter pylori eradikasyonu sonrası histolojik yanıt Fransız Lenfoma Çalışma Grubu kriterleri.

Yanıt	***Tanım***	***Histolojik özellikler***
CR	Tam histolojik remisyon	Normal veya boş LP ve/veya boş veya seyrek plazma hücreleri ile fibrozis ve LP'de küçük lenfoid hücreler. LEL yok
qMRD	Muhtemel minimal rezidüel hastalık	Boş LP ve/veya lenfoid hücre agregatları ile fibrozis veya LP/MM ve/veya SM'de lenfoid nodüller. LEL yok.
rRD	Yanıtlı rezidüel hastalık	LP'deki bezleri çevreleyen yoğun, difüz veya nodüler lenfoid infiltratlarla birlikte boş LP ve/veya fibrozis. Fokal LEL veya LEL yok.
NC	Değişiklik yok	Yoğun, difüz veya nodüler lenfoid infiltrat, LEL genellikle mevcut

LEL: Lenfoepitelyal lezyonlar, LP: lamina propria, MM: muskularis mukoza, SM: submukoza

LEL: Lenfoepitelyal lezyonlar, **LP:** lamina propria, **MM:** muskularis mukoza, **SM:** submukoza

b. Lokalize HP (-) Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre I-II): HP eradikasyonu bu hasta grubuna da uygulanmalıdır ancak bu grubun HP eradikasyonuna yanıtının çok daha az olacağı gerçektir. Onkolojik tedavi yaklaşımı antibiyoterapiden 2-3 ay sonra yapılan endoskopi kontrolünde hastalık devam etmesi durumunda düşünülmelidir. Lokalize hastalıkta radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir. Radyoterapi yapılamayacak hastalarda rituksimab monoterapisi, alkilleyici ajanlar veya pürin analogları ile rituksimabı içeren kemoimmünoterapi (R-klorambusil, R-bendamustin, vd.) kombinasyonları veya R-lenalidomid uygulanabilir.

c. Sistemik Hastalığı olan Mide MALT Lenfoması (Lugano Evre IV): Bu grup hasta semptomu yoksa ve kitlesel (bulky) tümörü bulunmuyorsa tedavisiz izlenebilir, aksi halde kemoterapi ve/ veya immünoterapi ile tedavi edilmelidir.

Mide malt lenfoma yanıt değerlendirme biyopsilerinde Fransız lenfoma çalışma grubunun kriterleri kullanılabilir.

d. Diğer sistemlerde Ekstranodal MZL: Sjögren sendromuna sekonder tükrük bezinde, Chlamydia psittaci'ye bağlı göz adneksinde, Borrelia burdoferie'ye bağlı deride, Hashimoto tiroiditine bağlı tiroid bezinde MALT lenfoma olabilir. Enfeksiyoz nedenlere yönelik antibiyoterapiye lenfomanın yanıtı 3-12 ay kadar sonra görülebilir. Yanıt değerlendirmesinde hastaların fotoğraf takibi ve MR incelemesi önerilir. Yanıt vermeyen veya semptomatik erken girişim gerektiren evre I-II hasta grubunda tutulu alan radyoterapisi tercih edilen tedavi yöntemidir. Akciğer, meme, tiroid, barsaktan kaynaklanan lezyonlarda tanı amaçlı girişimde cerrahi rezeksiyon tümörün tümünü (total eksizyon komorbiditiye yol açmayacaksa) içerebilir. Cerrahi sınırlarda tümör mevcut ise radyoterapi düşünülebilir. Seçili hastalarda tedavisiz izlem ve tek ajan rituksimab tedavisi uygulanabilir.

Nüks MZL tedavisi

Asemptomatik hastalar izlenebilir (bekle ve gör). Lokalize nüksleri olan MZL hastalarında RT düşünülebilir. Sistemik tedavi gerekiyorsa, ilk remisyon süresi uzun (>24 ay) olan hastalarda kemoimmünoterapi tekrarlanabilir. Klinik olarak agresif nüksü ve/ veya dirençli hastalığı olan genç fit hastalarda otolog transplantasyon düşünülebilir. Diğer durumlarda, alternatif bir kemoimmünoterapi rejimi kullanılabilir. İlk kez nüks MZL'de ibrutinib Ocak 2017 de ibrutinib Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) onay almıştır. Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) inhibitörleri önemli etkinlik ve yönetilebilir bir güvenlik profili göstermiştir. GADOLIN çalışması ile rituksimab-refrakter indolent NHL'da (toplam 413 hastanın 47'si MZL) bendamustin + obinutuzumab kombinasyonunun, bendamustin monoterapisine kıyasla PFS'yi önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al; Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jan;31(1):17-29.
2. No authors listed. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997;89:3909-18.
3. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. Lyon, France: IARC Press; 2008.
4. Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program 2017;2017:371-8.
5. Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut 2011;60:747-58.
6. Ruskoné-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, et al; Paris staging system for primary gastrointestinal lymphomas. Gut. 2003 Jun;52(6):912-3.
7. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al; A MALT lymphoma prognostic index. Blood. 2017 Sep 21;130(12):1409-1417.
8. Stathis A, Chini C, Bertoni F, et al. Long-term outcome following Helicobacter pylori eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Ann Oncol 2009;20:1086-93.

9. Wirth A, Gospodarowicz M, Aleman BM, et al. Long-term outcome for gastric marginal zone lymphoma treated with radiotherapy: a retrospective, multi-centre, International Extranodal Lymphoma Study Group study. Ann Oncol 2013;24:1344-51.
10. Yahalom J. MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint. Ann Hematol 2001;80(Suppl 3):100-5.
11. Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). J Clin Oncol 2005;23:7050-9.
12. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol 2013;160:47-52.
13. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, et al. Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol 2012;30:2988-94.
14. Thieblemont C, Coiffier B. Management of marginal zone lymphomas. Curr Treat Options Oncol 2006;7:213-22.
15. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood 2017;129:2224-32.
16. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35:3898-3905
17. Martin P, Armas A, Gopal AK, et al. Idelalisib Monotherapy and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (MZL) [abstract]. Blood 2015;126
18. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019.
19. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol 2018;36:2259-2266.
20. Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol 2013;160:47-52.

Kalıtsal Trombosit Fonksiyon Defektleri

Dr. Canan Albayrak
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Kalıtsal trombosit fonksiyon defektleri (KTFD); ömür boyu mukokutanöz kanamalarla seyreden nadir ve heterojen bir hastalık grubudur. Hastaların çoğu normal trombosit sayısına sahiptir. Trombosit sayısı düşük olan vakalar sıklıkla immün trombositopenik purpura tanısıyla izlenmektedir. Toplam sıklığının 1: 10 000 olduğu düşünülmektedir. Tüm kanama diyatezi olan vakaların %10'unu kapsadığı öngörülmektedir, ancak özellikle kliniği daha hafif vakaların tanı almaması nedeniyle gerçek sıklığı bilinmemektedir.

Trombositler, kemik iliğindeki megakaryositlerden köken alan, diskoid şekilli küçük çekirdeksiz fragmanlardır. Damar yaralanması üzerine, subendotelyal matriks proteinleri açığa çıktığında, trombositler, kan kaybını sınırlandırmak için bir vasküler tıkaç oluşturmak üzere bir dizi hızlı işlev gerçekleştirirler. Trombositler von Willebrand faktörü (VWF) ile beraber kolajene adezyon yaparlar. Sonrasında aktive olarak diğer trombositlere sinyal gönderen sekresyon görevi yaparlar, granüllerden salınım fonksiyonunu gerçekleştirirler. Bundan sonra da diğer trombositlerle beraber kümelenerek fibrinojen ile beraber agregasyon fonksiyonunu gerçekleştirirler ve trombosit plağını oluştururlar. Bu sayede primer hemostaz gerçekleşir. Trombositlerin sayı olarak eksikliği ve fonksiyonel olarak yetersiz olması primer hemostazı bozar ve mukokutanöz kanamalara neden olur. KTFD'lere akılcı bir teşhis yaklaşımı için; hasta ve ailesinin ayrıntılı öyküsü, fizik muayenesi ve aşamalı olarak laboratuvar değerlendirmelerin yapılması gerekir. Tanı için birinci basamak testleri; trombosit sayımı, periferik kan yayması, agregasyon testi, trombosit granül içeriği ve salınımının ölçümü ve akım sitometre ile trombosit glikoproteinlerinin ekspresyonunun tespitidir. Nispeten basit olan bu testler çoğu hematoloji merkezinde yapılabilir. Daha zor, ikinci ve üçüncü aşama testlerinden bazıları yalnızca oldukça uzmanlaşmış laboratuvarlarda gerçekleştirilebilir.

Kanama bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde; kanama semptomlarının başlama zamanı, tipi ve şiddetinin değerlendirilmesi, ilk ve kritik adımdır. Kişisel ve ailevi kanama öyküsünü, eşlik eden bozuklukları ve ilaçları araştıran doğru bir öykü alma, her zaman laboratuvar çalışmalarından önce gelmelidir.

Kanama tetikleyicilerinin yaş ve cinsiyetten etkilendiği akılda tutularak; spontan veya travmatik kanama, travmalara maruz kalmayan bölgelerde morarma, kanama sıklığı, kanama süresi ve nüksetme eğilimi, kanamanın tek bir bölgeden mi yoksa farklı bölgelerden mi olduğu, kaybedilen kan hacminin tahmini (örneğin adet kanaması için), hafif yaralanmalarda görülen orantısız kanama ve transfüzyon ihtiyacı veya tekrarlayan demir eksikliği anemisi araştırılmalıdır. Birinci ve ikinci derece aile bireylerinde aşırı kanama öyküsü de sorulmalıdır.

Trombosit fonksiyon bozuklukları, genellikle yaralanmadan hemen sonra, özellikle deri ve mukozalarda (ağız, burun, genitoüriner ve gastrointestinal sistemde) meydana gelen kanamalarla kendini gösterir. Kanama, genellikle eklemleri ve kasları tutmaz. Ancak, nadir istisnalar vardır ve her zaman dikkate alınmalıdır. Bazen trombosit bozuklukları derin kas hematomları veya hemartroz gibi kanama belirtilerini gösteren pıhtılaşma faktörü kusur-

ları veya von Willebrand hastalığı (VWH) ile bir arada bulunabilir. Hatta, bazı spesifik KTFD'ler olağandışı klinik özellikler gösterir. Örneğin, Quebec trombosit bozukluğu, tipik olarak ameliyat veya travmadan 12 ila 24 saat sonra başlayan, antifibrinolitiklerle kontrol edilebilen ancak trombosit transfüzyonları ile kontrol edilemeyen gecikmiş kanama ile ilişkilidir. Scott sendromunda, hafif postoperatif veya postpartum kanama, travma ile ilgili hematom ve diş çekimi sonrası kanama görülür, kendiliğinden kanama çok nadirdir.

Kanama şiddetinin değerlendirilmesini standartlaştırmak için bir kanama değerlendirme aracının (ISTH Bleeding assessment tools (BATs) gibi) kullanılması önemle tavsiye edilmektedir. Bir kanama değerlendirme aracının kullanılması, kanama şiddetinin değerlendirilmesini standartlaştırmak, tanısal doğruluğu ve hassasiyeti geliştirmek ve muhtemelen gelecekteki kanama riskini tahmin etmek için önemlidir. Bununla birlikte, mevcut olan kanama değerlendirme araçları heterojen bir grup olan KTFD'ler için doğrulanmamıştır ve bunların klinik sonuçlar için öngörücü değerlerine ilişkin çok az bilgi vardır. Bitkisel ilaçlar, antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar veya tuhaf gıda alımı (trombosit fonksiyon bozukluğunun en yaygın nedenleri) dahil olmak üzere ilaç geçmişi, egzama veya tekrarlayan enfeksiyon gibi kanamayla ilişkili olmayan geçmiş semptomlar ve tüm ailede miyelodisplastik sendrom veya akut miyeloid lösemi gelişimi dahil bilgilerin toplanması önemlidir.

Bir sonraki adım, tam bir fizik muayenedir. Sadece kanama belirtilerine değil, olası sendromik formları değerlendirmek için aynı zamanda işitme kaybı, kalp, yüz veya kemik dismorfizmleri, oküler tutulum, zeka geriliği, ciltte renk değişikliği gibi diğer sistem veya organların incelemesi yapılmalıdır.

Klinik değerlendirme bir KTFD'yi düşündürdüğünde hasta, kalıtsal kanama bozukluklarının diğer nedenlerini dışlamayı amaçlayan ön laboratuvar araştırmalarına geçilmelidir. Tam kan sayımı, kan pıhtılaşma taraması (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen) ve VWH'nı dışlamak için VWF taraması (VWF antijeni, ristosetin kofaktör aktivitesi ve faktör VIII koagülan aktivitesi) yapılmalıdır. Bununla birlikte, nadir görülen vakaların akılda tutulması gerekir. KTFD ve kan pıhtılaşma bozuklukları birlikte olabilir; bu nedenle hafif VWD teşhisi konan hastalarda orantısız kanama varsa trombosit fonksiyonlarına bakılmalıdır.

İlk tarama antikoagulansız kanla yapılan periferik yayma değerlendirmesidir. Trombosit agregasyon testi, trombosit granül içeriği ve salımının ölçümü ve akım sitometrisi ile yüzey glikoproteinlerinin (GP'ler) değerlendirilmesi de önerilir. PFA-100 ve kanama zamanı testi, başlangıç için tavsiye edilmez. Ancak, kanama zamanı testi, deneyimli kişiler tarafından iyi standardize edilmiş koşullarda yapılırsa, bozulmuş birincil hemostazın destekleyici kanıtlarını sağlayabilir.

Periferik yayma trombosit sayısı için bir tahmin sağlar, çünkü birçok hücre sayacı, makro veya mikrotrombositopenilerde trombosit sayısını olduğundan az hesaplar. Aslında, trombosit çapındaki değişiklikler kalıtsal trombositopeniler için daha tipik olmasına rağmen, Bernard Soulier sendromu, Gri trombosit sendromu, Glanzmann trombasteni varyantları, trombosit tipi VWH gibi birkaç KTFD'de trombosit boyutunda anormallikler görülür. Alfa-granüllerin yokluğu, Gri trombosit sendromu ve artrogripoz, böbrek disfonksiyonu ve kolestaz sendromu büyük soluk trombositlerle karekterizedir; dev lökosit inklüzyonları MYH9 ile ilişkili bozukluğu düşündürür, anormal kırmızı kan hücresi morfolojisi ise GATA1 genindeki mutasyonlara işaret edebilir.

Klinik laboratuvarda trombosit işlevi çalışması için en yaygın olarak kullanılan yöntem trombosit agregasyon testidir ve standardizasyon sorunları mevcut olmasına rağmen, trombosit fonksiyon testi için altın standart olmaya devam etmektedir. İlk basamak değerlendirme için kullanılacak agonistler, yakın zamanda yayınlanan ISTH kılavuzlarında belirtilen konsantrasyonları ve metodolojileri kullanarak epinefrin, adenozin difosfat (ADP), kollajen, araşidonik asit ve ristosetin içermelidir. Trombosit agregasyonundaki bozulma paterni birkaç spesifik KTFD'nin özelliğidir. Glanzmann trombastenisi hastaları, yüksek doz ristocetin (geri dönüşümlü olabilir) dışında tüm agonistlere karşı agregasyon göstermezken, Bernard-Soulier sendromlu hastalar ristosetin'e yanıt vermez ancak diğer agonistlere normal agregasyon gösterir. GPVI veya α2β1 eksikliği, kolajene yanıt vermez, ancak diğer agonistlerle normal agregasyon gösterir. Depo havuz defekti veya trombosit salgılama kusurları olan hastalar, epinefrin ve ADP'ye yanıt olarak azalmış bir ikincil agregasyon ve kolajene yanıt olarak azalmış agregasyon sergiler. Düşük doz ristosetine artan yanıt, trombosit tipi VWH'nı düşündürür, ancak alternatif olarak tip 2B VWH'nı da tanımlayabilir. Kalıtsal sitozolik fosfolipaz A2 eksikliği, ADP ve kollajene yanıt olarak bozulmuş agregasyonla ilişkilidir, ancak araşidonik aside normal yanıttır. Sağlıklı bireylerin önemli bir bölümünün epinefrine yanıt olarak anormal topaklaşmaya sahip olabileceğine dikkat edilmelidir, bu kısmen adrenoreseptör sayılarındaki doğal varyasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Kalıtsal trombosit granül kusurları (SPD), delta granüllerde (δ-SPD), alfa-granüllerde (α-SPD, Gri trombosit sendromu) veya her ikisinde (αδ-SPD) eksiklikle karakterize edilen bir dizi bozukluğu kapsar. Eksik α-granüler içerik ayrıca Quebec trombosit bozukluğu, Wiskott-Aldrich sendromu, artrogripozis böbrek fonksiyon bozukluğu ve kolestaz sendromu, Stormorken veya GATA1 ile ilişkili hastalıkta da tanımlanmaktadır.

Glikoprotein reseptör ekspresyonunun ölçümü için akım sitometrisi, Glanzmann trombasteni ve Bernard-Soulier sendromu gibi trombosit adezyon protein kusurlarının teşhisi için çok önemlidir. GPIIb / IIIa (CD41), GPIIIa (CD61), GPIb (CD42b) ve GPIb / IX (CD42a) antikorları kullanılarak dinlenme halindeki trombositlerde değerlendirme yapılmalıdır. GPIb (CD42b) 'nin trombosit yüzey ekspresyonunda azalma, velokardiyofasiyal sendromda da bildirilmiştir.

Birinci basamak testlerinin tanı koymadığı veya anormal ancak kesin sonuçlar vermediği hastalarda ikinci bir dizi laboratuvar testi yapılmalıdır. Bunlar; agregasyon testinde agonist sayısını arttırmak, akım sitometrisinde antikor sayısını arttırmak, pıhtı retraksiyonu, serum TxB2 ölçümü ve elektron mikroskobu incelemesidir. Genişletilmiş akış sitometrisi, GPIa / IIa (CD31 ve CD49b), GPIV (CD36) ve GPVI antikorlarını içermelidir ve bu platelet yüzey GP'lerinin değişikliklerini belirleyebilir. Trombositler ayrıca fosfatidilserin için yüksek afiniteli problarla (anneksin V, laktadherin gibi) test edilmelidir, hem dinlenme koşullarında hem de kalsiyum iyonofor veya trombin ve

kolajen kombinasyonlarıyla aktivasyondan sonra, bozulmuş (Scott sendromu) veya artmış (Stormorken sendromu) prokoagülan aktivitesi saptanabilir. Elektron mikroskobik incelemede trombosit yapısal değişikliklerinin belirlenmesi ve granüllerin sayısal olarak değerlendirilmesi mümkündür.

Yeni nesil dizilemenin yaygın uygulaması dahil olmak üzere genotipleme, son yıllarda trombosit bozuklukları ile ilişkili birçok yeni genin keşfedilmesini sağlamıştır. Genetik testler önümüzdeki yıllarda birinci basamak bir tanı yaklaşımı haline gelebilir; bununla birlikte, günümüzde ön klinik ve laboratuvar özellikler, KTFD'lerin teşhisi için hala çok önemlidir.

Sınıflandırmaları konusunda fikir birliği olmaması, laboratuvar testlerinin zayıf standardizasyonu ve kullanılan teşhis yaklaşımlarındaki büyük heterojenlik, KTFD'lerin özellikle hafif vakalarda tanımlanmasında ciddi sınırlamalar teşkil etmektedir. Tanı konulması; yaygınlıklarının net bir şekilde anlaşılması, yeni formların özelliklerinin ortaya konulması ve nihayetinde yeni tedavilerin gelişmesi için gereklidir.

KTFD olan hastalıklar Tablo I, Tablo II ve Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kalıtsal trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olan hastalıklar

Genler	***Hastalık***	***Kalıtım***	***Klinik***
HOXA11, MECOM	Amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis	OD	Sensorinöral sağırlık Skelet anomalisi Pansitopeni
TUBB1, ACTN1	Autosomal dominant macrothrombocytopenia	OD	
MPL	Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)	OR	Pansitopeni
THPO	Cyclic thrombocytopenia and thrombocythemia 1	OD	Trombositopeni
RUNX1	Familial platelet disorder with predisposition to AML	OD	Akut myeloid lösemi
FLNA	Filamin A-related disorders	XR	Mental gerilik Kardiak yapısal anomaliler İskelet anomalisi
RASGRP2	CalDAG-GEFI defect	OR	
FERMT3	Leukocyte adhesion deficiency 3	OR	Hepatosplenomegali Osteopetrozis Lökositoz ve tekrarlayan enfeksiyonlar
MYH9	MYH9-related thrombocytopenia (May–Hegglin anomaly, Sebastian, Fechtner, and Epstein syndromes)	OD	Lökosit inklüzyonları (Döhle body-benzeri) Sensorinöral sağırlık Nefritis Katarakt
FYB	Recessive microthrombocytopenia	OR	
ABCG5; ABCG8	Sitosterolemi ve trombositopeni	OR	Aterosklerozis Splenomegali Azalmış kolesterol biyosentezi Artirit Tendinöz and tuberöz ksantoma
STIM1	Stormorken sendromu	AD (GOF)	Kısa boy Dismorfik özellikler Hiposplenizm Prosimal kas güçsüzlüğü Öğrenme zorluğu
RBM8A	Thrombocytopenia absent radius (TAR) sendromu	OR	Kısa boy Dismorfik özellikler Kardiak anomaliler Skelet anomalisi Nörolojik anomaliler
DIAPH1	Thrombocytopenia with deafness	OD (GOF)	Sensorinöral sağırlık
ADAMTS13	Trombotik trombositopenik purpura	OR	Nörolojik (nöbetler) Böbrek yetmezliği Ateş Mikroanjiopatik hemolitik anemi
WAS	Wiskott–Aldrich sendromu	XR	İmmün yetmezlik Inflamatuar barsak hastalığı Hemolitik anemi Lenfopeni Anormal immunglobulinler

Tablo 2. Trombosit granül hastalıkları

Genler	***Hastalık***	***Kalıtım***	***Klinik***
ANKRD26; *CYCS, ETV6, SLFN14*	Otosomal dominant trombositopeni	OD	Akut lösemi
GFI1B	Otozomal dominant makrotrombositopeni ve kanamalar ve trombosit fonksiyon defekti	OD veya OR	Myelofibrozis
VIPAS39; VPS33B	ARC sendromu	OR	Arthrogryposis multiplex kongenita Dismorfik özellikler Kardiak kapak anormallikleri Kolestasis Nefropati Gelişimsel gerilik
LYST	Chediak–Higashi syndrome	OR	Okulokutanöz albinizm Hepatosplenomegali Mental gerilik Nöropati İmmün yetmezlik
NBEA	Autism and dense granule abnormalities	OD	Otizm
NBEAL2	Gri trombosit sendromu	OR	Myelofibrosis Splenomegali
HPS1; AP3B1; HPS3; HPS4; HPS5; HPS6; DTNBP1; BLOC1S3; AP3D1	Hermansky–Pudlak sendromu	OR	Okulokutanöz albinizm Akciğer fibrozisi Granulomatöz kolit Nötropeni
FLI1	Paris–Trousseau trombositopeni ve Jacobson sendromu	OD (11q delesyon) veya OR	İskelet anomalisi Mental gerilik
PLAU	Quebec trombosit hastalığı	OD (duplication)	
SRC	Trombositopeni with myelofibrosis and bone defects	OD (GOF)	Dismorfik özellikler Osteopetrozis
GATA1	X'e bağlı makrotrombositopeni ve diseritropoiezis	XR	Diseritropoiezis

Tablo 3. Trombosit reseptör ve sinyal defektleri

Genler	***Hastalık***	***Kalıtım***	***Klinik***
P2RY12	ADP receptor defect	OR	
PTGS1;	Cyclo-oygenase deficiency	OD	NSAID'lara artmış duyarlılık
GP1BA; GP1BB; GP9	Bernard–Soulier sendromu	OR veya OD	
GP6	Bleeding diathesis due to glycoprotein VI deficiency	OR	
PLA2G4A	Deficiency of phospholipase A2, group IVA	OR	Gastrointestinal ülserasyon
ITGA2B; ITGB3	Glanzmann thrombasthenia	OR veya OD	
GP1BA	Platelet-type von Willebrand disease	OD	VWF eksikliği
ANO6	Scott syndrome	OR	
TBXA2R	Thromboxane A2 receptor defect	OR	

Kaynaklar

1. Nurden, A.T. & Nurden, P. Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. J Thromb Haemost, 2011; 9, 76–91.
2. Seligsohn, U. Treatment of inherited platelet disorders. Haemophilia, 2012; 18, 161–165.
3. Annabel Maclachlan, Steve P. Watson & Neil V. Morgan Inherited platelet disorders: Insight from platelet genomics using next-generation sequencing. Platelets, 2017; 28:1, 14-19.
4. Nurden AT, Nurden P. Inherited disorders of platelet function: selected updates. J Thromb Haemost, 2015; 13 (Suppl. 1): S2–S9.
5. Rashid A, Moiz B, Karim F, et al. Use of ISTH bleeding assessment tool to predict inherited platelet dysfunction in resource constrained settings. Scand J Clin Lab Invest. 2016; 76(5): 373-8.
6. Gresele P, Bury L, Falcinelli E. Diagnosis of Inherited Platelet Function Disorders Semin Thromb Hemost, 2016; 42: 292–305.
7. Westbury SK, Mumford AD. Genomics of platelet disorders. Haemophilia. 2016 Jul;22 Suppl 5: 20-4.

Post-Trombotik Sendrom

Dr. Ayşegül Ünüvar
İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Çocuklarda semptomatik venöz tromboz insidansı 0.07-0.14/10,000, hastane yatışlarında ise >58/10,000 olarak verilmektedir. Post-trombotik sendrom (PTS), derin ven trombozunun (DVT) en sık görülen ciddi ve uzun-dönem komplikasyonudur. Venöz yetmezliğin gelişmesiyle klinik olarak etkilenen ekstremitede ağrı, şişlik, kramp, staz dermatiti ve ülserasyon gelişimiyle karakterize, yaşam kalitesini bozan, kronik bir durumdur.

Ekstremite derin ven trombozlarının medyan iki yıllık izlem dönemi sonrası pediatrik PTS insidansı %3 ile %70 arasında değişmektedir (erişkinlerde %20-50, erişkin DVT'lerin %5'inde ciddi PTS), bu geniş dağılım büyük olasılıkla hasta popülasyonu, çalışma dizaynı ve PTS tanı yönteminin heterojen olmasından kaynaklanmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde ise bu oran %25 (bir yıllık sürede, onaylı tanı yöntemiyle PTS) olarak verilmektedir. Son yıllarda PTS'ye odaklanan araştırmalar artmakla birlikte, halen altta yatan mekanizmalar, prognostik faktörler, doğal seyir, PTS'nin önlenmesi ve yönetimi ile ilgili kanıta dayalı veriler çok yetersizdir. Bilgideki bu boşluk, pediatrik DVT'de PTS gelişimini önlemek veya geliştiyse zararı en aza indirmek için gerekli yaklaşımların geliştirilmesini de engeller.

PTS patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olsa da kronik venöz hipertansiyonun bir sonucu olduğu ve bunun da başlıca iki mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir: *venöz valvüler yetersizlik* (ven içinde reflü oluşumuna neden olur) ve damar lümeni daralması ya da oklüzyonu ile *rezidüel venöz çıkış obstrüksiyonu*. Her iki durum ven basıncında artışa neden olur. Son çalışmalar, akut DVT ile ilişkili enflamatuvar yanıtın da PTS gelişiminde anahtar bir rol oynayabileceğini göstermektedir. İnflamatuvar yanıt, pro-koagülan faktörlerin üretimini artırarak, ven duvar kalınlığını ve fibrozu uyararak PTS'nin gelişiminde muhtemelen önemli bir rol oynar.

Akut DVT ile etkilenen ven, trombüs organizasyonu, fibrinoliz ve neovaskülarizasyonu içeren karmaşık bir rekanalizasyon sürecine girer ve bu proçes vende valvüler ve damar duvarı hasarına yol açan akut-kronik enflamatuvar bir yanıtla karakterizedir. Eğer venöz rekanalizasyon tam değilse, rezidüel venöz çıkış obstrüksiyonu venöz kollaterallerin gelişimine ve venöz basıncın artışına neden olur. Valvüler yetersizlik inflamatuvar yanıtın hasarına, trombüsün kendisine ve damar tıkanıklığının distalindeki ven duvarının dilatasyonuna bağlı olabilir. Sonuç olarak, bu olaylar venöz hipertansiyona neden olarak plazma proteinleri ve inflamatuvar hücrelerin kapiller kaçışı ile ödem, ağrı ve ciltte ülserasyonla kendini gösterir.

PTS gelişimi üç fazda incelenebilir:

1) Akut ya da trombotik faz: Aktif pıhtılaşma ve nötrofillerin trombüs ve damar duvarına migrasyonu ile hem fibrinolizin uyarılması hem de proteazların salgılanmasıyla ven duvarında hasarın gelişimi.

2) Subakut faz: Monosit akışının neovaskülarizasyon, trombüs rezolüsyonu ve venöz rekanalizasyona yardımcı olduğu bir faz.

3) Kronik faz: Aktive fibroblastların venöz duvarı yeniden şekillendirmesi ve fibroza yol açmasıyla damar duvarı sertliği ve venöz basınç artışıyla kapiller geçirgenliğin artışı ve iltihaplanma ile PTS'nin karakteristik semptomlarının ortaya çıkışı.

Pediatrik PTS için prognostik/ prediktif faktörler

Çocuklarda PTS gelişimi ile ilgili çalışmalarda az sayıda prognostik faktör saptanmıştır, başlıca aşağıdaki faktörler araştırılmıştır:

1) Hasta ile ilişkili faktörler: Vücut kitle indeksi (VKİ), konjenital kalp hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar, santral venöz kateter (SVK), vb.
2) Trombüs ile ilişkili faktörler: DVT yeri, DVT rezolüsyonunun olmaması, DVT tekrarı, vb.
3) Pıhtılaşma, trombofili ve/veya enflamatuvar yanıtı içeren plazma/serum biyobelirteçleri: Yüksek D-dimer, yüksek FVIII, CRP, vb.
4) Tedaviyle ilişkili faktörler: Antikoagülan tedavinin zamanlaması ve süresi, mekanik veya farmakolojik tromboliz, vb.

İleri yaş, yüksek VKİ, ilk DVT'nin yaygınlığı, DVT'li damar sayısı, DVT rezolüsyonunun olmaması, tekrarlayan DVT, tanıda ve konvansiyonel sürede antikoagülan tedavi sonrası yüksek FVIII ve D-dimer düzeyleri, dRVVT-lupus antikoagülanın varlığı, radyolojik olarak doğrulanmış SVK-ilişkili DVT, kullanılan kateter sayısının artması, kesin DVT tanısı olmaksızın SVK oklüzyonu, primer üst ekstremite ilişkili-DVT (idiyopatik veya eforla ilişkili tromboz) pediatrik DVT'de artmış PTS insidansı ile ilişkilendirilen risk faktörleridir.

Cinsiyet, siyanotik konjenital kalp hastalığı, edinsel ya da kalıtsal trombofili (yüksek FVIII düzeyleri dışında) gibi diğer faktörler çocuklarda PTS habercisi olarak saptanamamıştır.

Pediyatrik hastalarda PTS gelişimindeki prognostik faktörlerle ilgili yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde (21 yaş altındaki çocuklarda); 1960-2018 arası literatür taraması yapıldığında, 12 çalışmada toplam 1160 hastanın %93'ünde ekstremite DVT'si saptanmış (n = 1076) ve bu grup PTS açısından değerlendirildiğinde vakaların %40'ında (n = 434) PTS tespit edilmiştir. Santral venöz kateter-ilişkili DVT (OR 1.8; %95 CI 1.08-2.98), tam venöz oklüzyon (OR 1.89; %95 CI 1.04-3.46) ve inkomplet DVT rezolüsyonu (OR 2.07; %95 CI 1.4-3.07) PTS için üç önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır. Tekrarlayan DVT'nin de PTS gelişiminde yerinin olabileceği (bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da) belirtilmiştir. Ancak, bu sonuçların heterojen bir grup ve güncel pediatrik PTS değerlendirme metodlarının kısıtlılığı göz önüne alınarak yorumlanması, prognostik faktörlerin prediktif rolünün çok merkezli, mümkün olduğunca homojen bir grupta validasyonunun gerektiği vurgulanmıştır.

Erişkin hastalarda proksimal DVT'de (özellikle iliak ya da common femoral ven tutulumu) PTS riski distal DVT'ye göre daha yüksektir (2-3 kat). Önceden var olan primer venöz yetmezlik PTS riskini iki katına kadar, yüksek BMI (>30) iki katından fazla, ileri yaş % 30'dan üç katına kadar, DVT tanısının ilk 3 ayında subterapötik dozda K vitamini antagonisti kullanımı 2 kat, ipsilateral DVT nüksü dört ila altı kat artırır. Akut DVT'den 1 ay sonra kalıcı venöz semptomlar ve bulgular artmış PTS riski ile birliktedir. Kompresyon ultrasonografide rezidüel venöz obstrüksiyonun (örneğin akut DVT'den 3-6 ay sonra) orta derecede (1.5 ila iki kat) PTS riskini artırdığı bulunmuştur. Reflü varlığı da PTS'nin bağımsız bir prediktörü olarak ileri sürülmüştür. Erişkinde PTS gelişimi ile ilişkili inflamasyon biyobelirteçleri: C-reaktif protein (CRP), faktör VIII (FVIII), monosit kemotaktik protein (MCP) -1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa ve hücre içi adezyon molekülü (ICAM)-1 olarak saptanmıştır. Erişkinde, DVT tanısından 12 ay sonra ısrarla yüksek seyreden CRP, PTS'yi bağımsız olarak predikte eder.

Semptomlar ve Tanı

PTS, öncelikle hastanın bildirdiği semptomlara ve fizik muayeneye dayalı olarak yapılan klinik bir tanıdır. Başlıca *semptomlar* ağrı, şişlik, parestezi, gece krampları, venöz klodikasyon ve kaşıntı iken dilate damarlar (belirgin venöz kollateraller), şişlik, cilt renginde değişiklik (eritem, siyanoz), gode bırakan ödem, cilt kalınlığında artış ve ülserasyon başlıca *bulguları* oluşturur. PTS semptomları aralıklı veya kalıcı olabilir, genellikle aktivite ile kötüleşme eğilimindedir, semptomların sıklık ve şiddeti hastadan hastaya değişebilir. Ekstremite ağrısı, şişlik (ödem) ve genişlemiş yüzeyel damarlar PTS'nin en sık rastlanan semptom ve bulgularıdır.

PTS tanısında altın standart bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi yoktur. ISTH Pediatrik/Neonatal Hemostaz Bilimsel Alt Komitesi, akut DVT epizodu ile ilgili semptomlardan kaynaklanan karışıklığı en aza indirgemek için, "olası PTS" tanımını akut DVT sonrası 6. aydan sonraya, "kesin PTS" tanımını ise ilk tanıdan en az 12 ay sonraya ertelemeyi önermektedir.

PTS, hafif, orta veya ciddi olarak sınıflandırılabilir, ancak özellikle orta ve ciddi PTS tanımı, PTS değerlendirmesi için kullanılan yönteme bağlı olarak farklılık gösterir. Standardize PTS değerlendirmesini yapan çoğu pediyatrik çalışma, Manco-Johnson yöntemini (MJI; Manco Johnson Instrument) ya da modifiye Villalta Skalasını (MVS) kullanmıştır.

Manco-Johnson yöntemi (instrument), DVT'den etkilenen ekstremitenin fiziksel belirtilerini (ödem, kollateral dolaşım, cilt değişiklikleri ve ülseri) ve ağrı semptomlarını (istirahatte, günlük aktiviteler sırasında ve egzersiz sırasında) etkilenmemiş karşı ekstremite ile karşılaştırır, ağrı değerlendirmesinde Wong-Baker yüz skalasını kullanır. MJI'nın, hem üst hem de alt ekstremite pediyatrik DVT'de kullanımı onaylanmıştır, Kids-DOTT çalışmasında da bu yöntem kullanılmıştır.

Bulgular: Her biri 0 veya 1 puan (yok / var)

Ödem

Dilate yüzeyel kollateral damarlar

Venöz staz dermatiti

Venöz staz ülserleri

Semptomlar: Her biri 0 ila 5 puan (Wong-Baker "yüz" skalası)

Kronik alt ekstremite ağrısı

- Aerobik aktiviteleri kısıtlayan
- Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan
- İstirahat halinde

PTS sınıflandırması

PTS yok: 0 puan

Herhangi bir PTS mevcut: 1 veya daha fazla puan

Fiziksel ve işlevsel olarak önemli PTS: ≥1 bulgu ve ≥1 semptom

Modifiye VS (MVS), erişkinlerde PTS tanısı için geliştirilmiş, en sık kullanılan Villalta Skalasından [VS, 5 subjektif venöz semptom (kramp, ağrı, ağırlık hissi, parestezi ve kaşıntı), 6 objektif venöz bulgu (pretibial ödem, cilt endürasyonu, hiperpigmentasyon, eritem, venöz ektazi ve baldır kompresyonu ile ağrı) ve venöz ülserlerin varlığı ya da yokluğu, her biri 0'dan 3'e skorlanır] pediyatrik hastaların gelişimsel ihtiyaçlarına uyacak şekilde modifiye edilmiştir. MVS, birçok pediyatrik PTS çalışmasında, DVT'li çocuklarda PTS'nin gelişimini ve ağırlık derecesini ölçmek için kullanılmıştır.

Semptomlar (Hasta, ebeveyn ya da bakıcının bildirdiği): Her biri 0 veya 1 puan (yok / var)

Ağrı veya anormal kullanım

Şişlik

Bulgular: Her biri 0 veya 1 puan (yok / var)

Cilt renginde değişiklik

Ekstremite çevresinde artış (karşı ekstremiteden >%3)

Gode bırakan ödem

Ciltte venöz kollateraller

Pigmentasyon

Palpasyonda hassasiyet

"Head" şişliği 1 puan orta; 2 ciddi

Varisler 1 puan orta; 2 ciddi

Venöz ülser 9 puan (var)

PTS sınıflandırması

PTS yok: O puan

Hafif PTS: 1–3 puan

Orta PTS: 4–8 puan

Ciddi PTS: >8 puan

Sekiz yaş ve üstünde, radyolojik olarak da ekstremite DVT'si gösterilmiş çocuklarda her iki yöntemin sonuçları korele bulunmuştur. Ancak, her iki yöntem erişkin VS ile karşılaştırıldığında MJI ve MVS ile daha fazla PTS saptandığı görülmektedir, vakaların çoğu hafif ya da klinik olarak önemli olmayabilir, bu hastaların izlenmesi ve bu sonuçların anlamlılığının değerlendirilmesi gerekmektedir. ISTH Alt komitesi çocuklarda her iki yöntemin de validasyonunu değerlendirmiş, mümkünse ikisinin de eş zamanlı uygulanmasını önermiştir. Birbirine üstünlüğü olmayan iki yöntemin de güçlü yanları ve kısıtlılıkları vardır. MJI'nin güçlü yanları: klinik kullanım için uygunluğu, yayınlanmış internal onaylı verilerinin varlığı, tanımlanan bulgu ve semptomların klinik öneminin bildirilmesi ve uygulamanın standartlaşmasına yardımcı olacak eğitim materyallerinin varlığı; kısıtlılıkları: PTS ağırlığını derecelendirmedeki yetersizliği ve bu yöntemin yalnızca aynı kurumdaki hasta kohortlarında doğrulanmış olmasıdır. MVS'nin güçlü yönleri: klinik kullanım için uygunluğu, farklı ağırlıktaki PTS'yi ayırt edebilmesi ve birçok merkezdeki kohortlar arasında doğrulanması; kısıtlılıkları: sağlıklı çocuklardaki normal verilerinin basılı olmaması, işlevsel kısıtlılıkları raporlamasındaki zayıflık ve uygulanmasına yardımcı olacak eğitim materyallerinin yokluğudur.

Post-Trombotik Sendrom için Klinik Değerlendirme İndeksi [The index for the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure)] pediatrik PTS için en yeni tanı aracıdır, mevcut olanların kısıtlılıkları dikkate alınarak pediatrik tromboz uzmanları tarafından geliştirilmiştir, alt ve üst ekstremite PTS'de kullanılabilir, PTS ağırlığını, işlevsel etkisini belirleyebilir. Ancak, CAPTSure'u bildiren yazarların da belirttiği gibi, çocuklarda PTS etkisini daha global değerlendiren spesifik olarak geliştirilmiş tanısal araçlara halen ihtiyaç vardır.

Pediatrik PTS'nin gerçek klinik etkisini değerlendirmek için yaşam kalitesinin de değerlendirilmesi gereklidir. Bu amaçla, yakın zamanda "Peds-VEINES-QL" adlı ölçek geliştirilmiştir.

PTS'nin Önlenmesi ve Tedavi Yaklaşımı

DVT'nin Önlenmesi

Genel olarak, DVT'nin gelişmesini veya tekrar etmesini önlemeyi amaçlayan stratejiler PTS'yi de önleyebilir. Amerikan Kalp Birliği (AHA) 2014'de PTS ile ilgili yayınladığı bilimsel bildiride, tromboz açısından yüksek riskli erişkin hastalara primer ve sekonder VTE'nin önlenmesinde tromboprofilaksiyi önermiştir. Yüksek riskli pediyatrik hastalarda da tromboprofilaksinin kullanımı, trombotik olayların sıklığını azaltarak PTS insidansını azaltmaya yardımcı olabilir; ancak tromboprofilaksinin çocukluk çağındaki yeri bugüne kadar yapılan herhangi bir randomize kontrollü çalışmada gösterilememiştir. Profilaktik antikoagülan tedaviden en çok fayda görebilecek yüksek riskli pediyatrik hastalar (uzun süreli hastane yatışı, enfeksiyon, immobilizasyon, enflamatuvar veya protrombotik hastalıkların varlığı, SVK varlığı gibi), onaylanmış pediatrik VTE risk değerlendirme yöntemleriyle araştırılabilir. Tanımlanmış yüksek riskli hastalar için primer VTE profilaksisi, hastanın trombotik riskine ve kontrendikasyonlarına göre değerlendirilebilir, kanıta dayalı güncel öneriler dikkate alınmalıdır. DVT tanısı alan çocuklarda antikoagülan tedaviye zamanında başlamak ve uygun sürede kullanmak da PTS için çok önemlidir.

Kompresyon-temelli tedaviler

Elastik basınç çorapları

Kompresif tedavilerin PTS'de yeri ile ilgili kanıt düzeylerinin çok düşük olduğu 2019 Cochrane derlemesinde de bildirilmektedir.

Ödem ve venöz hipertansiyonu azaltma amacıyla kullanılabilen elastik basınç çoraplarının PTS'deki yeri daha çok erişkinlerde araştırılmış, ancak sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Güncel ACCP kılavuzları, akut veya kronik DVT ve PTS semptomlarının yönetimi için kullanımını önerirken PTS'nin önlenmesi için kullanımını rutin önermemektedir. Pediyatrik DVT'de PTS'nin önlenmesi veya yönetimi için bu çorapların yararları konusunda (istirahat sırasında -ancak egzersiz sırasında değil- PTS semptomlarında iyileşme olan birkaç vaka sunumu dışında) günümüzde yeterli kanıt yoktur. Küçük çocuklarda uygun boyuttaki çorabın temininde güçlük, çocuğun büyümesi nedeniyle çorabın sık değiştirilme ihtiyacı, daha büyük çocuklarda ve ergenlerde uyum sorunu, dış görüntüsü nedeniyle çorap giymeyi red etme başlıca sorunlardır.

Özellikle erişkinlerde intermittan pnömotik mekanik kompresyon cihazları da gereğinde kullanılabilmektedir.

Trombolitik tedavi

Akut DVT'nin tedavisi için ön plana çıkan trombolitik tedavinin, klasik antikoagülan tedaviye göre daha yüksek damar açıklığı oranları ve gelişmiş kapak fonksiyonu sağladığı gösterilmiş olsa da halen yeterli kanıt yoktur.

Trombolitik tedavi; sistemik, kateter aracılığıyla lokal veya farmakomekanik olarak yapılabilmektedir. Pediyatrik hastalarda PTS'nin önlenmesinde trombolitik tedavinin etkisi, biri sistemik, diğeri perkütan mekanik veya farmakomekanik trombolitik (FMT) tedaviyi inceleyen iki prospektif kohortta araştırılmıştır, her iki çalışmada da PTS insidansında azalma gösterilmiştir. Ancak, hasta sayısının azlığı, kontrol grubunun olmaması, kanama riski ve FMT ile gözlemlenen nispeten yüksek oranda tekrarlayan DVT sayıları, daha geniş prospektif çalışmalar yapma ihtiyacını vurgulamaktadır. Bu teknikleri uygulama konusunda deneyimli tedavi merkezlerinde, vaka bazında, yakın zamanda semptom başlangıcı olan yaygın trombozda (örneğin iliofemoral), uzuv dolaşımı etkilendiğinde, tromboz progresyonu devam ettiğinde, kanama açısından düşük riskli hastada ve yüksek yaşam beklentisi olanlarda bu yaklaşım dikkatle değerlendirilmelidir.

Farmakolojik Yaklaşımlar

Pediyatrik başlangıçlı PTS'nin yönetimi için farmakolojik yaklaşımların güvenliği ve etkililiği hakkında yayınlanmış veri bulunmamaktadır. Erişkinde randomize kontrollü çalışmalar, PTS semptomlarının yönetimi için rutosidler, defibrotid ve hidrosmin dahil venoaktif ilaçların etkinliğini değerlendirmiş, ancak venoaktif ilaçların kullanımı desteklenmemiştir.

PTS'li çocuklarda bu konuda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Erişkin çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak PTS semptomlarını iyileştirebilecek diğer konservatif tedavi stratejileri arasında yapılandırılmış bir egzersiz programına katılmak, dinlenirken etkilenen ekstremiteyi kaldırmak ve sağlıklı kilo kontrolü yer almaktadır.

Endovasküler ve Cerrahi İşlemler

Özellikle erişkinlerde tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen ciddi, dirençli semptomları olan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir.

Gelecek

Gelecekteki araştırmalar, bu komplikasyonu öngören yeni prognostik biyobelirteçlerin belirlenmesi dahil, PTS'nin patofizyolojisi ve prognostik göstergeleri hakkındaki bilgimizi geliştirmeyi amaçlamalıdır. Biyobelirteçlerin keşfi, gelecekteki klinik araştırmalar için terapötik hedefleri de oluşturabilir. PTS için geliştirilmiş ve daha kapsamlı risk tahmin modellerinin geliştirilmesi, yüksek riskli hastaların erken tanınmasına olanak sağlayacak ve pediatrik VTE ve komplikasyonlarının yönetiminde daha kişiselleştirilmiş, riske dayalı bir yaklaşıma izin verecektir. Pediatrik PTS'nin görülme sıklığını ve doğal seyrini daha iyi karakterize etmek için büyük epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

PTS, pediatrik DVT'nin giderek daha çok tanınan bir komplikasyonudur ve etkilenen hastalarda önemli bir morbidite yaratır ve yaşam kalitesinde bozulma ile sonuçlanabilir. Pediatrik PTS geliştirme riski yüksek olan hastaları belirlemek amacıyla PTS risk tahmin modellerini oluşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu hasta grubunun erken tanınması, PTS riskini ve şiddetini azaltmayı amaçlayan önleyici ve tedavi edici yaklaşımlar için de gereklidir.

Kaynaklar

1. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. Thromb Res 2003;111(4–5):227–33.
2. Wakefield TW, Henke PK. The role of inflammation in early and late venous thrombosis: are there clinical implications? Semin Vasc Surg 2005;18(3):118–29.
3. Manco-Johnson MJ. Postthrombotic syndrome in children. Acta Haematol 2006;115(3-4):207-13.
4. Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost 2009;101(3):502–12.
5. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica 2010;95(11):1952–9.
6. Goldenberg NA, Brandão LR, Journeycake J, et al. Definition of post-thrombotic syndrome following lower extremity deep venous thrombosis and standardization of outcome measurement in pediatric clinical investigations. J Thromb Haemost 2012;10:477-80.
7. Kumar V, Rodriguez JM, Matsumoto SP, et al. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. Pediatr Blood Cancer 2014;61:546-51.
8. Luceri MJ, Tala JA, Weismann CG, Silva CT, Faustino EV. Prevalence of post-thrombotic syndrome after cardiac catheterization. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1222-7.
9. Rajpurkar M, Sharathkumar A, Williams S, et al. Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Scientific and Standardization Subcommittee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for the assessment of non-ex- tremity venous thromboembolism outcomes: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015;13(3):477-80.
10. Goldenberg NA, Abshire T, Blatchford PJ, et al. Multicenter randomized controlled trial on Duration of Therapy for Thrombosis in Children and Young Adults (the Kids-DOTT trial): pilot/feasibility phase findings. J Thromb Haemost 2015;13(9):1597-605.
11. Rabinovich A, Cohen JM, Cushman M, et al. Inflammation markers and their trajectories after deep venous thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome, J Thromb Heamost 2015;13(3):398–408.
12. Bittar LF, Mazetto BM, Orsi FL, et al. Long-term increased factor VIII levels are associated to interleukin-6 levels but not to post-thrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis. Thromb Res 2015;135(3):497–501.
13. Avila ML, Brandão LR, Williams S, et al. Development of CAPTSure, a new index for the assessment of pediatric post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost 2016;14:2376-85.
14. Smith J, Thornhill D, Goldenberg NA, et al. Validation of outcome instruments for venous thrombosis in children. Blood 2017;130(suppl 1):1101.
15. Betensky M, Goldenberg NA. Post-thrombotic syndrome in children. Thromb Res 2018;164:129–35.
16. Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome? Blood 2018;131(20):2215-22.
17. Avila ML, Feldman BM, Pullenayegum E, et al. Post-thrombotic syndrome in children: measurement properties of CAPTSure, a new diagnostic tool. Res Pract Thromb Haemost 2019;3:652-7.
18. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MHAM, de Feiter ANP, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019, Issue 9. Art. No.: CD004177.
19. Schleimer K, Barbati ME, Grommes J, Hoeft K, Toonder IM, Wittens CHA, Jalaie H. Update on diagnosis and treatment strategies in patients with post-thrombotic syndrome due to chronic venous obstruction and role of endovenous recanalization. Vasc Surg: Venous and Lym Dis 2019;7:592-600.
20. Engel ER, Nguyen AT, Amankwah EK, et al. Predictors of postthrombotic syndrome in pediatric thrombosis: A systematic review and meta-analysis of the literatüre. J Thromb Haemost 2020;00:1–12.

Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma

Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu
Koç Üniversitesi, İstanbul

Primer Mediastinal B Hücreli Lenfoma(PMBHL) nadir görülen bir agresif lenfoma tipidir ve transforme timik B hücrelerinden köken almaktadır. Tüm Non-Hodgkin Lenfoma'ların %5'inden azını oluşturur ve tipik olarak adolesan ve genç kadınlarda görülmektedir. Median yaş 35'dir ve kadınlarda erkekelerden 2 kat daha sık görülmektedir (1).

1994 REAL sınıflamasından itibaren Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) alt-tipi olarak tanımlanırken 2001 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ile ayrı bir klinik ve biyolojik hastalık olarak tanımlanmıştır.

Tanı

Klinik olarak PMBHL tipik olarak bulky mediastinal kitle ile prezente olur. Akciğer, göğüs duvarı, plevra ve perikard infiltrasyonu görülebilir (2).

Uzak lenf nodu tutulumu çok nadirdir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi semptomlar genellikle görülmez. Ancak, ani başlayan öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, yüzde ve boyunda ödem bu hastalarda sıklıkla görülen süperior vena kava sendromunu akla getirmelidir. Tranşbronşial, transtorasik veya mediastinoskopi ile alınmış biyopsi ile tanı konur. Eğer, biyopsi yetersiz gelirse açık eksizyonel biyopsiye ihtiyaç duyulabilir.BT veya PET ile evreleme yapılmalıdır (1).

Patolojik olarak PMBHL tanısı nodüler sklerozan Hodgkin Lenfoma (nsHL) ile benzer özellikleri nedeniyle zordur. Malign hücreler B hücre belirteçleri olan CD19, CD20, CD22, CD79a eksprese ederler, ancak yüzey immunoglobulin eksprese etmezler. Nodüler sklerozan HL'dan farklı olarak CD30 ekspresyonu zayıftır ve CD15 ekspresyonu görülmez. B hücre transkripsiyon faktörleri olan PAX5, OCT2, BCL6 ve BOB1 genellikle pozitiftir. PD-L1/PD-L2 is positive in approximately %50–75 hastada pozitiftir. 9p24.1 amplifikasyonu %50-70 hastada görülür. Biyolojik olarak PMBHL JAK-STAT ve NF-kB yolaklarının aktivasyonu nedeniyle klasik HL'ya benzer (1,2).

ilk basamak tedavi

PMBHL nadir görülen bir lenfoma tipi olduğu için az sayıda prospektif çalışma vardır. Klinik tedavi yönetimine ait birçok veri retrospektif analizlerden veya DBBHL veya Burkitt lenfoma çalışmalarının alt grup analizlerinden elde edilmiştir.

Rituksimab öncesi dönemde en sık kullanılan 2 rejim olan CHOP (siklofoafamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) ve V/MACOP-B (etoposid veya methotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon, bleomisin) retrospektif bir analizde karşılaştırılmış ve MACOP-B–benzeri rejimlerin CHOP-benzeri rejimlerden üstün olduğu gösterilmiştir (10-yıllık OS %67 vs %35; p=0,0003) (3).

CHOP ile R-CHOP karşılaştıran randomize bir çalışma olmasa da prospektif çalışmalardan elde edilen veriler ve retrospektif analizler R-CHOP'un CHOP ile karşılaştırıldığında daha üstün olduğunu göstermektedir. Mabthera International Trial (MInT) çalışmasından yapı-

lan bir alt analizde 86 PMBHL hastasında R-CHOP ile 3-yıllık EFS %78, CHOP ile ise 3-yıllık EFS %52 (p=0,012) bulunmuştur (4). Yapılan bir retrospektif analizde 5-yıllık OS V/MACOP-B, CHOP-benzeri rejim ve R-CHOP ile sırasıyla %87, %71 ve %82 olarak bulunmuş ve V/MACOP-B'nin CHOP'tan üstün olduğu fakat, R-CHOP ile benzer sağkalıma yolaçtığı gösterilmiştir (5). Ancak, bu tedavilerle beraber çoğunlukla radyoterapinin de verildiği unutulmamalıdır.

Son yıllarda radyoterapi vermeksizin intensif tedavi protokolleri, bu genç hastalarda radyoterapinin toksisitesinden kaçınabilmek için araştırılmıştır. Yapılan bir Faz 2 DA-EPOCH-R (etoposid, prednisone, vincristine, siklofosfamid, doksorubscin, rituksimab) çalışmasında radyoterapi verilmeden PMBHL hastalarında 5-yıllık EFS %93 olarak bulunmuştur (6). Yapılan bir çok merkezli retrospektif analizde ise 118 erişkin hastada DA-EPOCH-R tedavisi ile 3-yıllık EFS %87 olarak belirlenmiştir. Ancak, bu analizdeki hastaların %15'inin konsolidasyon radyoterapisi aldığı unutulmamalıdır (7).

Konsolidasyon radyoterapisinin yeri

PMBHL radyosensitif bir hastalıktır. Konsolidasyon Radyoterapisi ile kemoterapi sonrası parsiyel yanıtlı bir hastada tam yanıt elde edilebileceği gösterilmiştir (3). Ancak, kemoterapi sonrası tam yanıtlı hastada çelişkili analiz sonuçları olsa da intensif tedavilerle radyoterapi verilmeksizin çok iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada doz-yoğun R-CHOP sonrası ICE tedavisi ile radyoterapi verilmeksizin 3-yıllık PFS %88 olarak tespit edilmiştir (8). DA-EPOCH-R tipik olarak radyoterapi olmaksızın verilmektedir.

Relaps/Refrakter PMBHL

Tipik olarak erken relaps görülür, medyan relaps süresi 8 aydır (6). Relaps sırasında, hastalığın karaciğer, pankreas, böbrek ve santral sinir sistemi yayılımı görülDaha önce radyoterapi almamış hastalarda hastalık sadece mediastinuma lokalize ise radyoterapi verilebilir. Diğer tüm hastalarda ikinci basamak tedavi olarak DBBHL'da da kullanılan R-ICE, R-DHAP benzeri bir rejim sonrası otolog kök hücre naklidir (9). Otolog nakil sonrası sonuçlar relaps DBBHL sonuçlarından daha iyidir. Bir Japon çalışmasında otolog nakil sonrası 4-yıllık PFS %61 olarak bildirilmiştir (10).

PMBHL hücreleri değişken seviyelerde olmakla beraber CD30 eksprese etmektedir. Bu sebepten, Brentuximab Vedotin bir Faz 2 çalışmada relaps/refrakter PMBHL hastalarında denenmiş ve tüm yanıt oranı sadece %13 olarak bulunmuştur (11). PMBHL'da 9p24.1 mutasyonu nedeniyle PDL1/2 ekspresyonunda artış olmaktadır. PD-1 blokeri olan Pembrolizumab Faz 1b çalışmada test edilmiş ve 17 hastada tüm yanıt oranı %41 olarak bulunmuştur (12).

Sonuç

PMBHL genç yaş grubunda görülmesi nedeniyle toksisite ve tedavi faydası dengesi kurularak tedavi edilmesi gerekli nadir görülen bir lenfoma tipidir.

Kaynaklar

1) Broccoli A, Zinzani PL. The unique biology and treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. Best Practice & Research Clinical Haematology 2018; 31: 241–250.

2) Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood 2018; 132(8):782-790.

3) Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica. 2002;87(12): 1258-1264.

4) Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al; MabThera International Trial (MInT) Group. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. Ann Oncol. 2011;22(3):664-670.

5) Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006;17(1):123-130.

6) Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;368(15):1408-1416.

7) Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. Br J Haematol. 2017;179(5):739-747.

8) Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, Meikle J, Zelenetz AD. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01–142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. Blood. 2010;116(21):420.

9) Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008;49(7): 1329-1336.

10) Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2015;5(12): e372.

11) Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. Blood. 2017; 129(16):2328-2330.

12) Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma rrPMBCL): updated analysis of the Keynote-170 Phase 2 Trial [abstract]. Blood. 2017;130(suppl 1). Abstract 2833.

Metotreksat İlişkili Nörolojik Yan Etkiler ve Sağaltımı

Dr. Şebnem Yılmaz
Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Metoktreksat (MTX) akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfomalar ve bazı solid tümörlerin tedavisinde 1950'lerden bu yana kullanılan bir kemoterapi ajanıdır. Özellikle çocuklarda en sık görülen kötücül hastalık olan ve kür şansının kombine tedaviler ile çok yüksek düzeye çıktığı ALL için olmazsa olmaz bir ilaçtır. Hem sistemik olarak, hem de intratekal uygulama ile santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi ve tutulumunun tedavisinde kullanılır. Bu şekildeki MTX kullanımı ile hastaların kraniyal ışınlama tedavileri belirgin olarak azaltılabilmiştir.

MTX folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder ve bu şekilde dihidrofolatın tetrahidrofolata (THF) dönüşümünü engeller. THF homosisteinin metiyonin remetilasyonu için gereklidir ve eksikliğinde hücre içi folat tükenir, pürin ile pirimidin sentezi azalır. Böylelikle DNA sentezini, tamirini ve hücre çoğalmasını bozar. Ancak MTX'ın aynı zamanda protein, lipit ve miyelin sentezinde çok önemli olan transmetilasyon reaksiyonlarını da etkileyebileceği düşünülmektedir.

MTX miyelosupresyona, mukokütanöz hasara, karaciğer ve akciğer toksisitesine yol açabilmektedir. Ağır nörolojik morbiditeye de neden olabilen nörotoksisite en önemli yan etkiler arasındadır.

MTX ile Gelişen Nörotoksisitenin Mekanizması

MTX nörotoksisitesinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamakla birlikte birden fazla yol ile gelişebildiği düşünülmektedir. Nörotoksisite SSS'de folat dengesinin bozulması ve/veya doğrudan nöronal hasarlanma ile olabilir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) metiyonin ve S-adenozil homosistein ve homosistein düzeyi artar. Endotel hücre hasarlanması ile ilişkili olduğu bilinen yüksek kan homosistein düzeyleri MTX nörotoksisitesinde görülen damarsal fenomenlerden sorumlu olabilir. Ek olarak toksisitede homosistein ve metabolitlerinin N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri üzerine agonist/eksitatör etkisinin ve artmış adenozinin rol oynadığı düşünülmektedir. Endotelyal hücreler ve fibroblastlardan salınan adenozinin adenozin A2A reseptörüne bağlanmasının eksitatör nörotransmiterleri artırarak beyaz cevher hasarlanmasına ve nörotoksisiteye katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Folat metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak MTX ile uyarılmış hem in vitro hem in vivo astrosit apoptozisine dair kanıt sunan bir çalışma da bulunmaktadır (Shao, 2019). MTX'in miyelin sentezi ve glukoz metabolizmasını bozabildiği de bildirilmiştir (Rollins, 2004). Bir başka çalışmada ağır MTX toksisitesi gelişmiş olan hastalarda BOS'ta oksidatif stres ve apoptozise işaret eden biyobelirteçlerin düzeyleri yüksek bulunmuştur (Taylor, 2015).

GSTP1, *MTHFR* ve *SHMT1* genlerinin germline polimorfizmlerinin MTX ile ilişkili nörotoksisiteye yatkınlıkta rol oynayabileceği bildirilmiştir. Nörogenez ile ilişkili genlerin polimorfizmlerinin de nörotoksisite gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bhojwani, 2014). Adenozin A2A reseptör gen polimorfizmlerinin de MTX ilişkili lökoensefalopati ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tsujimoto, 2016).

Hem yüksek doz MTX, hem intratekal MTX demiyelinizasyon, beyaz cevher nekrozu, oligodendrosit kaybı, aksonal ödem, mikrokistik ensefalomalazi ve daha çok derin serebral beyaz cevherde görülen atrofi ile ilişkilendirilmiştir.

MTX akut, subakut ve uzun süreli nörotoksisiteye yol açabilmektedir. Gelişme riski yüksek doz tedavisi, intratekal uygulama ve küçük hasta yaşında daha yüksektir. MTX ilişkili SSS nörotoksisitesinin gelişme sıklığı ALL'de %3,8 ve %7,8 arasında bildirilmektedir.

Akut MTX Nörotoksisitesi

İlacın verilmesinden sonraki saatlerde ve sersemlik, uyuklama, konfüzyon, baş ağrısı, bulantı, kusma ve baş dönmesi şeklinde kendini gösterir.

Subakut MTX Nörotoksisitesi

Tipik olarak oral uzun süreli düşük doz, intratekal veya yüksek doz MTX verildikten 2-14 gün sonra ortaya çıkar. Subakut MTX nörotoksistesinde geçici inme benzeri belirtiler, ensefalopati, nöbetler, motor defisitler, görme bozuklukları, afazi ve dizartri görülebilir.

İnme benzeri klinik tablo daha çok intratekal MTX verildikten sonra izlenen benign ve nadir görülen bir durumdur. Geçici bir serebrovasküler olayı (SVO) taklit edecek şekilde fokal duyusal ve/veya motor defisit ve konuşmada değişiklik gelişebilir. Okulomotor sinir felci ve ataksi gelişebilir. Tablonun gidişinde belirtilerin ağırlığında dalgalanmaların olması tipiktir. Hastalarda gelişen bu yakınma ve bulgular genellikle geçicidir. Saatler-günler içinde tam düzelme izlenir. Tanı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanabilir. MRG'de akut dönemde diffüzyon kısıtlaması ve tekrarlanan MRG'lerde T2-ağırlıklı ve FLAIR sekansında beyaz cevherde hiperintensiteler şeklinde lökoensefalopati bulguları saptanır. Hastaların çoğunda düşük dereceli lökoensefalopati görülmekle birlikte ölümcül, diffüz nekrotizan lökoensefalopati gelişimi de bildirilmiştir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda MRG ile santral sinir sitemi enfeksiyonları, kanamalı veya iskemik SVO veya reversibl posterior ensefalopati sendromu ayırıcı tanısı da yapılmalıdır.

Metotreksat Nörotoksisitesinde Tedavi Yaklaşımı

MTX nörotoksisitesinin korkutucu bir tablosu olmasına rağmen olguların çoğunda sadece gözlem ve destek tedavi ile bir hafta içinde spontan tam düzelme gözlenmektedir.

Opioid olmayan bir morfin derivesi olan ve öksürük kesici olarak kullanılan dekstrometorfan (DXM, lipofilik amin ve NMDA reseptörantagonisti) hematoensefalik bariyeri geçer ve MTX nörotoksisitesi olan hastalarda 1-2 mg/kg doz ile kullanıldığında yararlı olabileceği bildirilmiştir. DXM'nin teorik olarak homosistein toksisitesinin ve diğer eksitotoksik glutamat analoglarının etkisini azaltabileceği düşünülmektedir. FDA'in DXM'yi bu endikasyonda kullanımı için onayı bulunmamaktadır.

Daha önce MTX nörotoksisitesi olan hastalarda klinik tablonun geçici ve benign doğada olması nedeniyle ilacın tedavi sürecinde yeniden verilmesi halinde nörolojik komplikasyonların tekrarlamayabileceğini bildiren yayınlar bulunmakla birlikte sıklıkla tedavi protokollerinde MTX maruziyeti ile ilgili değişiklik de yapılabilmektedir. Ancak özellikle ALL tedavisinde MTX'in kritik rolü nedeniyle ilaç kullanımına devam edebilmenin yolları aranmaktadır. Bir çalışmada daha önceki uygulamalarda MTX ilişkili nörotoksisite geliştiren ALL tanılı çocuklara bir sonraki MTX uygulamalarında MTX verilişinin 0. ve 7. gününde tek doz oral 1-2 mg/kg (maksimum erişkin dozu 60 mg) DXM ile sekonder profilaksi yapıldığında MTX ilişkili nörotoksisite tablosunun gelişmediği bildirilmiştir (Fustino, 2020).

MTX nörotoksisitesi tedavisinde DXM dışında deksametazon (sitotoksik ödeme etkili olabilir) ve folinik asit kullanımı da bildirilmiştir. İlaçların etkinliğinin değerlendirilmesi olgularda yüksek oranda kendiliğinden düzelme olduğu için kolay değildir.

Birlikte kullanıldığında MTX toksisitesini artırabilecek ilaçlar: Yüksek doz MTX tedavisinden önce ve sonra trimetoprim/sulfametoksazol, nonsterid antiinflamatuvar ilaçlar, penisilin, proton pompa inhibitörleri, asetilsalisilik asit ve nitrik asit gibi ilaçların verilmesinden kaçınılması önerilmektedir; bu ilaçlar MTX klirensini geciktirerek nörotoksisiteyi artırabilir

Kaynaklar

1. Pellacani C, Eleftheriou G. Neurotoxicity of antineoplastic drugs: Mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies. Adv Med Sci. 2020;65:265-285.
2. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, ve ark. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. Mol Biol Rep. 2020;47:4699-4708.
3. Shao Y, Tan B, Shi J, Zhou Q. Methotrexate induces astrocyte apoptosis by disrupting folate metabolism in the mouse juvenile central nervous system. Toxicol Lett. 2019;301:146-156.
4. Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity: findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. AJNR Am J Neuroradiol. 2004;25:1688-95.
5. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, ve ark. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014;32:949-59.
6. Martins CF, Loureiro B, Magalhaes C, Rodrigues I, Costeira M, ve ark. Methotrexate associated toxicity: an alarming benign entity. Int J Pediatr Res. 2020;6:1-4.
7. Coker SA, Pastel DA, Davis MC, Bengtson EM, Fadul CE, Lewis LD.Methotrexate encephalopathy: Two cases in adult cancer patients, who recovered with pathophysiologically based therapy. SAGE Open Med Case Rep. 2017 4;5:2050313X17706875.
8. Tsujimoto S, Yanagimachi M, Tanoshima R, Urayama KY, Tanaka F, Aida N, ve ark. Influence of ADORA2A gene polymorphism on leukoencephalopathy risk in MTX-treated pediatric patients affected by hematological malignancies. Pediatr Blood Cancer. 2016;63:1983-9.
9. Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Avrahami G, Yaniv I.Methotrexate-related neurotoxicity in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Isr Med Assoc J. 2002;4:1050-3.
10. Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, Melnyk S, Aisner J, ve ark. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19:319-27.
11. Tufekci O, Yilmaz S, Karapinar TH, Gozmen S, Cakmakci H, Hiz S, ve ark. A rare complication of intrathecal methotrexate in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28:517-22.
12. Fustino NJ, Juhl K, Leister J. Dextromethorphan Administration on Day 0 and Day 7 for Secondary Prevention of Methotrexate-induced Neurotoxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Case Series. J Pediatr Hematol Oncol. 2020.
13. Taylor OA, Hockenberry MJ, McCarthy K, Gundy P, Montgomery D, Ross A, ve ark. Evaluation of Biomarkers of Oxidative Stress and Apoptosis in Patients With Severe Methotrexate Neurotoxicity: A Case Series. J Pediatr Oncol Nurs. 2015;32:320-5.
14. Oka M, Terae S, Kobayashi R, Sawamura Y, Kudoh K, Tha KK, ve ark. MRI in methotrexate-related leukoencephalopathy: Disseminated necrotising leukoencephalopathy in comparison with mild leukoencephalopathy. Neuroradiology. 2003;45:493-7.

Pediatride Heparin ile İlişkili Trombositopeni

Dr. Emine Türkkan
İstanbul Ok Meydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Heparin, pediatrik hastalarda, tromboembolik hastalık profilaksi ve tedavisi, arter veya venöz kanüllerin idamesi, kardiyak kateterizasyon, kardiyopulmoner bypass, eksrakorporeal membran oksijenizasyonu, diyaliz, perioperatif antikoagülasyon, protein S eksikliği, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorları varlığı gibi pek çok durumda kullanılan indirek bir thrombin inhibitörüdür (1). Heparin ile ilişkili trombositopeni (HİT), heparin tedavisinin nadir görülmekle birlikte morbidite ve mortalite nedeni olabilen bir komplikasyonudur. HİT, heparinin tetiklediği bir immün reaksiyon sonucu, trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı tüketimi sonucu gelişen trombositopeni ve buna eşlik edebilen trombozlarla karakterize edinsel ve geçici bir sendromdur (2). HİT genellikle terapetik veya profilaktik dozlarda heparin kullanımında görülmesine rağmen, sadece intravenöz kateterlerin idamesi için kullanılan heparin yıkama dozu sonrası veya daha önceden duyarlılaşmış hastalarda heparin kaplı kateter kullanımı sonrası bile görülebilir (2). Heparinin bu yan etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. 1942 de hayvanlarda, ardından da 1948 de ilk kez insanlarda heparin in trombositopeniye yol açtığı bildirildi (3,4). Heparinin trombositler üzerinde aglütine edici etkisi nedeni ile oluşan nonimmun farmakolojik etki tip I HİT olarak, daha ciddi olan immun komplikasyon ile oluşan trombositopeni tip II HİT olarak tanımlandı ve 1958 de 2 cerrah tarafından 10 olguda rapor edildi (5) Robert ve arkadaşları, 11 hastalık ayrı bir olgu serisinde aynı tabloyu tespit edip, antijen –antikor etkileşimi ile olduğunu ifade ettiler (6). 1973 de Rhodesve arkadaşları 2 hastanın bulgularından yola çıkarak HİT klinik bulgularını, heparin tedavisini takiben gelişen trombositopeni, heparinin kesilmesi ile trombosit sayısında yükselme, akut dönemde trombosit agregasyon testleri ile heparine bağlı antikor gösterilmesi ve heparin tekrar verilmesi ile trombositopeninin tekrar etmesi olarak belirlediler (7).

Patofizyoloji

Heparine bağlı trombositopeni iki şekilde oluşabilmektedir. Tip 1 trombositopeni (erken/immün olmayan); heparin uygulanmasından sonraki ilk 24-72 saat içerisinde. trombosit sayısında asemptomatik , geri dönüşümlü azalma (nadiren mm3 'de 100 000' in altında) görülür ve heparinin kesilmesini gerektirmez (8). Tip 2 (geç başlangıçlı/immun)'de immünolojik kökenli bir reaksiyon olup 5. Günden sonra ortaya çıkan, daha nadir görülen, belirgin trombositopeni (mm3 'de 100 000' in altı, %50'nin üzerinde düşüş) ve tromboz riski ile seyreden bir tablodur. Platelet factor 4 (PF4), trombositlerin alfa granüllerinde yer alan yüksek pozitif bir proteindir (9). Heparin; afinitesinin yüksek olduğu platelet faktör 4 (PF4) ile hızlıca birleşerek antijenik bir form olan heparin-PF4 kompleksini oluşturur. Heparin verilmesini takiben 5-15 gün içerisinde heparin-PF4 kompleksine karşı immünoglobulin G (IgG) antikorları oluşur. Antikorlar heparin-PF4 kompleksiyle birleşir. IgG, PF4 ve heparinden oluşan 3 komponentli immun kompleks Fc reseptörü yolu ile trombosit yüzeyine bağlanır, trombositleri aktive eder, agregasyonlarını tetiklerler. Bu dolaşıma daha fazla PF4 salınmasına yol açar ve koagülasyon sürecini tetikleyen bir kısır döngü oluşur. Endotel yüzeyinde yer alan heparan sülfat gibi heparin benzeri moleküller nedeniyle endotel yüzeyinde de antijen-antikor kompleksleri oluşur. Trombositlerden ve endotelden salınan doku

faktörü koagülasyon kaskadını aktive eder, trombin oluşumu ve trombozların gelişimine yol açar. Antikor kaplı plateletlerin retikülo-endotelyal sistem tarafından yok edilmesi trombositopeniye neden olur (10). Epidemiyoloji ve sıklık

Erişkin heparin kullanan hastalarda HİT insidansı, 0.1% - 5% arasında değişen oranlarda görülür (11,12,13). Çocuklarda daha nadir görülmekte olup, değişik gruptan pediatrik hastalarda % 0-3.7 arasında değişen sıklıklar bildirilmektedir, kardiak cerrahi yapılan ve unfraksiyone heparin (UFH) kullanan çocuk hastalarda daha yüksek oranda HİT gelişimi bildirilmiştir (1,14-21). Spadone ve ark, 2.5 yıllık periyodda, neonatal yoğunbakım ünitesinde heparin tedavisi alan 1329 yenidoğanı incelediler ve HİT insidansını % 3.7 buldular, hastaların %70 i UFH kullanıyordu. HİT gelişme zamanı ise ortalama 22 gündü, erişkindeki 5-14 günlük zamana göre daha uzun bir süre idi (22). Schmugge ve ark, pediatrik YBÜ de 2.5 yıl periodunda 5 gün üzerinde UFH alan 612 hastada, HİT ile ilişkili tromboz oranını %2.3 buldular (16). Kateter için UFH alan, kardiak cerrahi hastaları içermeyen 145 yenidoğandan oluşan kontrollü prospektif bir araştırmada, ELİSA ile PF4-heparin antikoru hiçbir hastada saptanmadı ve HİT sıklığı %0 tespit edildi (23). HİT en sık, uzun süre ya da yüksek kümülatif dozda UFH kullanan çocuklarda bildirilmiştir. Pediatrik yaşta HİT sıklığı bimodal dağılım gösterir, yenidoğan ve adolesanlarda olmak üzere iki dönemde artış göstermektedir (15). Bu dönemlerde artışın yenidoğanlarda kardiak cerrahi, göbek katateri kullanımın, adolesan dönemde de venöz tromboembolik olay tedavisi ve cerrahilerle ilgisi vardır.
Kullanılan molekülün tipine (unfraksiyone veya düşük molekül ağırlıklı), kullanım süresine, hastalık durumuna (cerrahi veya medikal), labaratuvar yöntemine, hatta ELİSA testinin cut-off değerine göre farklı oranlar saptanmaktadır (1,2,12,23)

Klinik

HİT tanısı klinik ve labaratuvar bulgularla konur. Heparin kullanımını takiben 4-14 gün içinde gelişen trombositopeni (trombosit sayısının 150.000/µl altı olması ya da 50% den fazla azalması) ve/veya tromboembolik olaylar görülmesi, ve bu hastalarda heparine bağımlı, trombositi aktive eden IgG antikorların varlığının gösterilmesi ile tanı konulabilir (2,10). Trombositopeninin başlama zamanı: 150.000 mm3 altında trombositopeni gelişmesinin zamanlaması heparin kullanım öyküsüne göre değişkenlik gösterir. HIT li çocukların 2/3 ünde, trombosit sayısı heparin başlandıktan 5-15 gün arasında düşer, bu tipik başlangıçtır. Bazı Pediatrik hastalarda hızlı başlangıç olur ve trombosit sayısı heparin başlanmasından dakikalar veya saatler içinde düşer. Bu olgular genellikle daha önceden, son 100 günde heparine maruz kalıp residüel ve reaktif HIT antikorları olan hastalardır (10). Trombositopeni derecesi: HIT li çocuk hastalarda PLT sayısı 150.000/mm3 üstünde olabilir. Kişisel olarak PLT sayısındaki farklılıklar nedeni ile, baştaki PLT syısının yüzde elli altına düşmesi daha doğru bir bulgudur. Genellikle PLT sayısı 50.000/mm3 altına düşer, %10 kadar pediatrik olguda en düşük trombosit sayısı bile normal sınırlarda kalır (24). Tromboz ve diğer komplikasyonlar: Yeni gelişen bir tromboembolik olay (TEO) pediatrik bir HIT olgusunun ilk semptomu olabilir. Araştırmalar PF4-heparin antikoru yüksek olan olgularda TEO riski arttığını düşündürmektedir. TEO arteryel veya venöz olabilir, venöz olanlar daha sıktır ve subklavian veya femoral venleri tutabilir. Erişkinde sık görülen pulmoner emboli, küçük çocuklarda nadirdir. Normal trombosit sayısı olan bir çocukta, nedeni bilinmeyen TEO gelişirse, HIT tanısı akla gelmelidir. Erken tanı ile myokard enfarktüsü, stroke, ekstremite kaybı ve ölümle sonuçlanacak komplikasyonlar engellenebilir. Kanama daha nadir bir komplikasyondur. Akut torasik ağrı, solunum sıkıntısı, anaflaktik şok, uzun süren ateş gibi başka klinik tablolar da nadiren görülebilir (2,10,15,17).

Labaratuvar

Tanı koymak için labaratuvar testlerinden anti-PF4/heparin antikorunun enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile tayini, heparinle indüklenen trombosit agregasyon ve aktivasyonu için fonksiyonel testler yapılabilir. Serolojik veya fonksiyonel olmayan testler, PF4-heparine bağlanan antikoru saptayan immünolojik testlerdir, ancak bu kompleksin trombositleri aktive etme özelliğini ölçemezler. Bu serolojik testler arasında sıvı-fazlı anti-PF4-heparin enzim immunassay, partikül jel immunassay ve ELISA olarak sayılabilir. Çocuklarda en yaygın ELISA kullanılır. Immunolojik testler çoğu labaratuvarda yapılan ve fonksiyonel testlerden daha az kompleks testlerdir. Ek avantajları fonksiyonel testlerden daha yüksek duyarlılığa (%97) sahip olmaları ve trombosit veya plasma faktörlerinden etkilenmemeleridir. Bununla birlikte HIT tanısında daha düşük özgüllüğe (%74-86) sahiptirler, antikor bağlanma özelliğini ölçerler, klinik bulgusu olmayan bireylerdeki HIT antikorlarını da tespit ederler. Fonksiyonel testler heparin-IgG-PF4 kompleksinin FcRII reseptörleri ile trombositleri aktive etme fonksiyonunu ölçen testlerdir. Bu fonksiyonel testler arasında 14C- SRA (serotonin release assay) en yüksek (%95 üstü) özgüllük ve duyarlılık nedeni ile altın standart kabul edilir, ancak kompleks testler olduğu için her merkezde yapılamazlar. Labaratuvar testleri klinik tanıyı desteklemekle birlikte, ne serolojik testler ne de fonksiyonel testler %100 sensitif ve spesifik değildir, olguların %20 sinde tanı primer olarak klinik ile konur, negatif labaratuvar testleri HIT tanısını dışlayamaz. Fonksiyonel veya immünolojik testler arasında yüksek uyumluluk olsa da, %10-20 olguda uyumsuz sonuçlar olabilir. Negatif bir ELISA testi genellikle HIT tanısını dışlamaya yeterlidir. Eğer ELISA pozitif ise, tanıyı konfirme etmek ve ELISA testi yalancı pozitifliğini ekarte etmek için fonksiyonel tetler yapılabilir. Negatif serolojik veya fonksiyonel bir test sonucundan sonra ikinci bir test daha yapılması yüksek kanama riski olan hastalarda ya da HIT klinik şüphesi düşük ise özellikle önemlidir. Hem fonksiyonel hem de antijenik testlerde yalancı negatiflik %5 civarındadır (2,10,25). Olası HIT tanısı durumunda, labaratuvar testlerinin yol gösterici olmaması nedeni ile, 4T olasılık değerlendirme skalası (4Ts) ve HIT Expert Probability (HEP) Skoru gibi pretest klinik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. 4Ts skorlama sistemi erişkin çalışmalarında prospektif olarak değerlendirilmiştir ve negatif prediktif değeri %98-100 bulunmuştur (26). Bu skalada hastalar trombositopeni, trombosit sayısı düşüşünün zamanlaması, tromboz ve diğer trombositopeni nedenleri varlığı açısından puanlanırlar ve aldıkları toplam puana göre düşük, orta, yüksek HIT olasılığı olarak sınıflandırılırlar. Bu skalalar pediatrik hastalarda valide olmamakla birlikte, 4Ts skalası bazı pediatrik hasta gruplarında kullanılmıştır. 2015 de yayınladıkları araştırmada, Obeng ve ark, 21 yaş altı, HIT öntanısı

olan 155 pediatrik hastada 4Ts skorlamalarını retrospektif olarak değerlendirdiler. HIT prevelansını 0.058%, tromboz varlığı ile HIT prevelansını 0.046% saptadılar. 4Ts skorlarını hesapladılar ve labaratuvar testlerinde (PF4 antikoru) pozitiflik ile kıyasladılar. Düşük riskli 4Ts skoru elde eden hastalarda, bu skorlamanın %100 duyarlılığı ve negatif prediktif değeri olduğunu ve düşük riskli 4Ts skoru olan pediatrik ve adolesan hastalarda altın standart kabul edilen SRA testi ile verifikasyonun gereksiz olduğunu belirttiler (27).

Tedavi

HIT tedavisinde amaç, trombin generasyonunu azaltmak, trombotik olayları tedavi etmek, heparinin tetiklediği trombosit aktivasyonunu durdurmaktır. HIT tedavisinde öncelikle kullanılmakta olan heparin kesilir ve eş zamanlı olarak alternatif heparin dışı antikoagülan tedavi ajanlarından biri ile trombin generasyonu azaltılmaya çalışılır. Direk Trombin İnhibitörleri (DTI), trombin üzerindeki bazı bölgelere bağlanarak fibrin üretimini inhibe ederler. İndirek trombin inhibitörleri antitrombin III ün, anti-Xa aktivitesini arttırarak etki ederler. Çocuklarda erişkinlerden daha az deneyim olmasına rağmen, DTI' lerden lepirudin, argatroban, bivalirudin, dabigatran, indirek faktör Xa inhibitörlerinden danaparoid, fondaparinux çocuklarda kullanılanımı denenen ajanlardır (1,10,25,28,29). Protein C inhibisyonunun ekstremitelerde venöz gangren ve ekstremite kaybı riskini arttırması nedeni ile, trombosit sayısı normale gelip plato çizene kadar HIT olgularında Vitamin K antagonistlerinden kaçınılmalıdır (30). Adjuvan tedavi olarak yüksek dozda IVIG tedavisi trombosit Fc γ receptörlerini bloke ederek antikora bağlı trombosit aktivasyonunu inhibe etttiği için denenmektedir (31). Plasma değişimi, özellikle acil kardiak cerrahi gibi tam heparinizasyon uygulanan olgularda, hayatı tehdit eden HIT durumlarında, patojenik immun kompleksleri ortamdan uzaklaştırıp, taze donmuş plasma replasmanı ile koagülopatiyi düzelteceği düşünüldüğü için uygulanabilmektedir (32). Trombosit transfüzyonları HIT li hastalarda tromboz riskini arttırması nedeni ile kontrol altına alınamayan kanama veya invaziv girişim olmadığı sürece önerilmez (25).

Kaynaklar

1. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. Chest 2012; 141(2) (Suppl):e737S–e801S
2. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. Vascular Medicine 2020, Vol. 25(2) 160–173
3. Copley AL, Robb TP. Studies on platelets: III. The effect of heparin in vivo on the platelet count in mice and dogs. Am J Clin Pathol. 1942;12(11):563-570.
4. Fidlar E, Jaques LB. The effect of commercial heparin on the platelet count. J Lab Clin Med. 1948;33(11):1410-1423. [PubMed: 18890031]
5. Weismann RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. AMA Arch Surg. 1958;76(2):219-227. [PubMed: 13497418]
6. Roberts B, Rosato FE, Rosato EF. Heparin—a cause of arterial emboli? Surgery. 1964;55:803-809. [PubMed: 14168000]
7. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. Surg Gynecol Obstet. 1973;136(3):409-416. [PubMed: 4688805]
8. Chong BH, Berndt MC. Heparin-induced thrombocytopenia. Blut. 1989;58(2):53-57. [PubMed: 2645953]
9. Zucker MB, Katz IR. Platelet factor 4: production, structure, and physiologic and immunologic action. Proc Soc Exp Biol Med. 1991;198(2):693-702. [PubMed: 1718005]
10. Vakil NH, Kanaan AO, Donovan JL. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Pediatric Population: A Review of Current Literature PharmDJ Pediatr Pharmacol Ther 2012;17(1):12–30.
11. Chaudhry R, Wegner R, Zaki JF, et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing vascular surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2017; 31: 1751–1757.
12. Solanki J, Shenoy S, Downs E, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019; 31: 335–344.
13. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, et al. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: Impact of an avoid-heparin program. Blood 2016; 127: 1954–1959.
14. Risch L, Huber AR, Schmugge M. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children. Thromb Res. 2006;18(1):123–125.
15. Klenner AF, Lubenow N, Raschke R, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in children: 12 new cases and review of the literature. Thromb Haemost. 2004;91(4):719– 724.
16. Schmugge M, Risch L, Huber AR, et al. Heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. Pediatrics. 2002;109(1):e10.
17. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004;1263(suppl 3):311S– 337S.
18. Warentin TE, Sheppard JI, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2000;96(5):1703–1708.
19. Pouplard C, May MA, Lochmann S, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a lowmolecular weight heparin. Circulation. 1999; 99(19):2530–2536.
20. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2003;76(2):638–648.
21. Böning A, Morschheuser T, Blase U, et al. Incidence of heparin-induced thrombocytopenia and therapeutic strategies in pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2005;79(1): 62–65.
22. Spadone D, Clark F, James E, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. J Vasc Surg 15:306- 311, 1992.
23. Klenner AF, Fusch C, Rakow A, et al. Benefit and risk of heparin for maintaining peripheral venous catheters in neonates: A placebo-controlled trial. J Ped 2003; 143: 741-5.
24. Risch L, Fischer JE, Herklotz R, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics: clinical characteristics, therapy, outcomes. Intensive Care Med. 2004;30(8):1615– 1624.
25. Alsoufi B, Boshkov LK, Kirby A, Ibsen L, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) in Pediatric Cardiac Surgery: An Emerging Cause of Morbidity and Mortality . Pediatric Cardiac Surgery Annual of the Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol 7, 2004: pp 155-171.
26. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. J Thromb Haemost. 2006; 4:759–765.
27. Obeng EA, Harney KM, Moniz T, Arnold A, et al. Pediatric Heparin-Induced Thrombocytopenia: prevalence, thrombotic risk, and application of the 4Ts scoring system . J Pediatr. 2015 January ;166(1): 144–150.e1.
28. Faella KH, Whiting D, Fynn-Thompson F, Matte GS. Bivalirudin Anticoagulation for a Pediatric Patient with Heparin-Induced Thrombocytopenia and Thrombosis Requiring Cardiopulmonary Bypass for Ventricular Assist Device Placement. The Journal of ExtraCorporeal Technology 2016;48:39–42.

29. Young G, Boshkov LK, Sullivan JE, Raffini LJ, et al. Argatroban Therapy in Pediatric Patients Requiring Nonheparin Anticoagulation: An Open-Label, Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study. Pediatr Blood Cancer 2011;56:1103–1109.
30. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL, et al: Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin induced thrombocytopenia. Am J Hematol 71:50-52, 2002.
31. Aryala MR, Rohit Gosaina R, Donatob A, Katelc A,et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparininduced thrombocytopenia Blood Coagulation and Fibrinolysis 2020, Vol 31 No 5:287-291.
32. Betrosian A, Theodossiades G, Lambroulis G, et al Heparin-Induced Thrombocytopenia with Pulmonary Embolism and Disseminated Intravascular Coagulation Associated with LowMolecular-Weight Heparin: Am J Med Sci, 325 (1): 45-47, 2003.

İnflamasyon ve Tromboz

Dr. Burcu Belen Apak
Başkent Üniversitesi, Ankara

Hemostaz damar duvarında hasar sonrası gelişen kanamanın durdurulmasını sağlayan biyolojik bir süreçtir. İnflamasyona yol açan durumlarda ise vücudun iki önemli savunma mekanizması inflamasyon ve koagülasyondur. Bu iki mekanizma ayrı çalışmazlar, aksine oldukça senkronize ve komplike yollarla uyum içinde çalışırlar. İnflamasyonun tetiklediği trombohemorajik bir durum olan dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) patolojik ve mortal bir olay olarak uzun süredir bilinmesine rağmen, fizyolojik bir mekanizma olarak ve doğal immun sistemin bir parçası olarak gözlenen 'immunotromboz' oldukça yeni bir kavramdır. Burada immunotromboz tanımı ve mekanizmalarından bahsedilecektir.

1. İmmunotromboz

Mikrodamarlarda tromboz oluşumuyla tetiklenen ve tromboz ile desteklenen doğal immun cevaptır. İmmunotromboz cevabında bakteri/virüsün tanınması, yakalanması, çevrelenmesi (bu sırada pıhtılaşmanın işe katılması), ancak fonksiyonların ve dolaşımın sağlam kalması hedeflenir. Pek çok hücresel eleman (lökositler, trombositler, eritrositler, vasküler endotel hücreleri) koagülasyon sistemi ile beraber trombüs oluşumu ve immuntrombozun kontrolünde rol oynar. Hücresel elemanlara ek olarak hücresel sinyaller; histonlar, yüksek mibilite grup box proteini-1 gibi alarmin adı verilen hasar sinyali molekülleri, mikropartiküller ve sekretuar granüller de immuntrombozda yer alan oyunculardır.

1.1. Endotel

- Endotel; inflamatuar medyatörler, doğal immun sistem hücreleri ve koagülasyon sisteminin oluşturduğu host cevabını yöneten bir orkestra şefi gibidir. Bu dengenin bozulması ile gelişen endoteliopati ile koagülasyon tetiklenir. Damar endoteli tromboz oluşumu, damar geçirgenliği, inflamasyonu düzenleyen 'glikokaliks' ile kaplıdır, glikokaliks içerisinde albumin, antitrombin (AT), glikozaminoglikanlar (GAG) gibi proteinler içerir. Glikokaliks endotelden sentezlenir ve zaman zaman kana salınır. Aynı zamanda komşu endotel hücreleri arasında da bulunur, geçirgenliği düzenler. Hücre hücre etkileşimlerini düzenler. Sepsis ile glikokaliks yapısında bozulma, dolaşıma dökülme sonucu glikokaliks altında yer alan E-selektin ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri endotel yüzeyine eksprese olur. E-selektin ve P-selektin gibi yüzey markerları ile lökosit yüzeyindeki ligandlar (CD44, β-integrin gibi) bağlanırlar.
- Endotelin hem trombotik hem de antitrombotik etkileri mevcuttur. Doku faktörü (DF) endotel hasarı olunca endotel üzerinde eksprese olur, ayrıca mikropartiküller üzerinde, lökosit yüzeylerinde de bulunmaktadır. Von willebrand faktör (VWF) inflamatuar hücrelerin, lökosit-platelet agregatlarının endotele bağlanması, platelet agregasyonu için gereklidir, endotelden salgılanır, sepsiste plazma düzeyinin arttığı ve VWF'ü parçalama görevi üstlenen ADAMTS13 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir.
- Endotelin antitrombotik etkisi endotelde bulunan trombomodulin, endoteliyal protein C reseptörü, TPA (doku plazminojen aktivatörü), nitrik oksit, TFPI (doku faktörü yolu inhibitörü) gibi maddelerdir.

1.2 Monositler

Sepsiste PAMP(Patojen ilişkili moleküler paternler) ve DAMP (thelike ilişkili moleküler paternler) monositler tarafından tanınır. Monositler, mikroveziküller DF eksprese eder, ekstrinsik yolak aktive olur.

1.3 Trombositler

Salgıladıkları polifosfatlar (PolyP) ile Faktör XII'yi uyarırlar. PDI (platelet disülfit izomeraz) ile fibrini uyarırlar. Lökositlerin mikrobisidal etkisini arttırılar. P-selektin ile kompleman depozisyonuna katkıda bulunurlar, bakterilere bağlanıp, onları sarabilirler, bakterileri dalağa-CD8α+ dendritik hücrelere taşırlar. Antimikrobiyal peptid (defensin) ve kemokin ligandları salgılarlar, NETler (Nötrofil ekstrasellüler traps) ile ilişki kurarlar.

1.4 Nötrofil ve NETler

Nötrofillerden salgılanan örümcek ağlarına benzer yapılar olan (DNA-histon ve enzimler) nötrofil ekstrasellüler traps-nötrofil ekstrasellüler ağları (NET); negatif yükleri ile faktör XIIyi aktive ederler, VWFe bağlanırlar, trombositlerin NETin içine çekilmesini sağlarlar. Histon H3 ve H4 ile trombostileri aktifleştirirler. Ayrıca konsantre olarak MPO ve nötrofil elastaz içerirler, bunlar antikoagülanları okside eder ve parçalar (TFPI ve trombomodulin gibi) dolayısıyla protrombotik bir etki yaparlar. NETler DF'ne bağlanarak, koagülasyonu aktive eder.

1.5 Eritrositler

Septik hastaların plazmasının eritrosit membranı üzerine konulması fosfotidil serin ekspresyonuna yol açar. Bu durum eritrositi fagosite edilmeye aday haline getirir. Eritrositler yüksek akımlı damarlarda negatif elektrik yüklü hale gelirler, bu da bakterilerin yüzeylerine yapışmasına neden olur ve bakteri ile beraber fagosite olurlar. Pıhtı içinde hücre ölümü-eriptoz olunca serbest hem açığa çıkar, bakterisidal etkiye yol açar. Bu şekilde tüm bu elemanlar immunotrombozun bir parçası olarak rol oynar.

İmmunotromboz uyaran ile savaşmada fizyolojik bir cevapken, uyarıcı sinyalin devam etmesi ve trombozun durdurulamaması durumunda tromboz ve DİK gelişir. Patolojik duruma geçildiğinde; Trombomodulin fonksiyonunu kaybeder, TFPI, AT, Protein C,S azalır. Giderek koagülasyon faktörlerinin harcanması ile beraber adaptif hemostazdan trombotik ve fibrinolitik DİK'e geçiş gerçekleşir. Dünyamızı son 10 aydır etkisi altına alan ve belirgin endoteliopati ile organ spesifik pulmoner intravasküler koagülasyon geliştiği belirlenmiş olan COVID-19 enfeksiyonu da inflamasyonla koagülasyonun etkileşimine önemli bir örnek oluşturmaktadır.

Sonuç olarak,

Hemostaz ve inflamasyon birbiriyle yakın ilişki içinde olan ve birbirini tetikleyen veya kontrol edebilen iki sistemdir. Klinik uygulamada hastanın fizyolojik (immunotromboz) veya patolojik cevap (tromboz-DİK) bölgesinde olduğuna karar vermek tedavi kararlarını yönlendirecek ve prognozu iyileştirmeye yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. J Thromb Haemost. 2018 ;16(2):231-241.
2. Aras O, Shet A, Bach RR et al. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. Blood. 2004;103(12):4545-53.
3. Madoiwa S. Recent advances in disseminated intravascular coagulation: endothelial cells and fibrinolysis in sepsis-induced DIC. J Intensive Care. 2015;3:8.
4. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013;13(1):34-45.
5. Qadri SM, Donkor DA, Bhakta V et al. Phosphatidylserine externalization and procoagulant activation of erythrocytes induced by Pseudomonas aeruginosa virulence factor pyocyanin. J Cell Mol Med. 2016;20(4):710-20.
6. Ran Q, Xiang Y, Liu Y et al. Eryptosis Indices as a Novel Predictive Parameter for Biocompatibility of Fe3O4 Magnetic Nanoparticles on Erythrocytes. Sci Rep. 2015;5:16209.
7. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. Blood. 2019;133(9):906-918.
8. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. Crit Care. 2015;19(1):72.
9. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. Ann Intensive Care. 2017 ;7(1):117.
10. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. Br J Haematol. 2020 ;189(6):1044-1049.
11. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. Ann Intensive Care. 2019;9(1):19.
12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418.
13. Tian S, Hu W, Niu L et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020;15(5):700-704.
14. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020;8(7):681-686.
15. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. J Exp Med. 2020;217(12):e20201129.
16. Richardson PG, Carreras E, Iacobelli M et al. The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. Blood Adv. 2018;2(12):1495-1509.
17. Belen-Apak FB, Sarıalioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/ thrombolytic therapy. J Thromb Thrombolysis. 2020 ;50(2):278-280.
18. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractioned heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? Med Hypotheses. 2020 ;142:109743.

Splanknik Tromboza Yaklaşım

Dr. Elif Ümit
Trakya Üniversitesi, Edirne

1.Splanknik Dolaşım

Splanknik alan dolaşımı, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon ve karaciğerin giren ve çıkan damarlarından oluşur. Böbrek dolaşımı splanknik alan kapsamına girmez. Splanknik alan içerisinde 3 ana arter izlenir; çölyak arter, superiyör ve inferiyör mezenterik arterler. Çölyak arterin bir dalı olan hepatik arter, karaciğer kan akımının %25-30'unu sağlar iken, kalan %70-75'lik kan akımı vena portadan sağlanmaktadır. Splanknik alanın tüm venöz drenajı ise 3 majör hepatik venden oluşmakta ve inferçyör vena cava'ya dökülmektedir.

Bu özel alandaki akım, kardiyak output'un %20-30'unu kullanmaktadır. Bir diğer deyiş ile, dolaşımdaki kanın %20-25'i splanknik dolaşımda bulunur, ki bu depolanma kapasitans olarak da ifade edilmektedir. Bu miktar, bu alandaki organların oksijen kullanımının çok üzerindedir. O nedenle splanknik alan akımı, bölge organlarının metabolik ihtiyaçlarına göre belirlenmez. Bu akımın miktarı, lokal ve sistemik bir dizi düzenleyiciler ile belirlenir. İstirahatte en düşük akım izlenir iken, yemek sonrası en yüksek miktarda akım izlenir.

2.Splanknik Bölgenin Arteriyel Trombozları

Splanknik alandaki arteriyel trombozlar akut ve kronik olarak ikiye ayırılır. Akut trombozlar daha ziyade superior mezenterik arterde görülür iken kronik trombozlar epizodik, aterosklerotik zeminde izlenir. Klinik olarak iskemiye en duyarlı bölgeler splenik fleksura ve rektosigmoid bileşkedir. Klinik olarak da mezenterik, kolonik ve viseral olarak akut iskemiyi sınıflamak mümkündür. Karın ağrısının başlangıcından itibaren, tanısal işlemler sonrasında yaklaşık 6 saatlik bir ağrısız interval izlenir. Bu sürenin sonunda bakteriyel translokasyon ile peritonit gelişimi ve septik şok neredeyse ilk 12-18 saat arasında izlenmektedir. Bu nedenle arteriyel trombozların tanı ve tedavi süreci bir acildir. Tanıda oral kontrast verilmeden intravenöz kontrast ile çekilen bilgisayarlı tomografi ya da daha duyarlı olan manyetik rezonans anjiografi kullanılmaktadır.

Antikoagulan tedavinin akut tedavisinde öncelik, hastanın acil cerrahi tedavilere ihtiyacının belirlenmesindedir. Intestinal iskemiye bağlı rezeksiyon gereksiniminin ortaya konması ardından endovasküler tedaviler (trombektomi, lokal trombolitik uygulanması ve vazodilatör) sonrasında eğer iskemi yok, şiddetli (majör) kanama yok ise antitrombosit ajanlar, tromboemboli olarak değerlendirilir ise antikoagulan tedavinin kullanımı mutlaka önerilmektedir.

3.Splanknik Bölgenin Venöz Trombozları

Splanknik venöz trombozlar, semptomatik ya da asemptomatik iken insidental olarak tespit edilebilir. Sirozu olan hastada ve sirozu bulunmayan hastada splanknik tromboz olarak sınıflanmak ile birlikte tüm hastalarda Virchow'un venöz trombozlar için tanımladığı anormal kan akımı, anormal damar duvarı ve anormal kan bileşenleri triadı geçerlidir ve patogenezde bu triad göz önünde bulundurulmalıdır. Sirotik hastalarda portal ven trombozu takip süresine göre değişmek ile birlikte %1-20 arasında bildirilmektedir. Sirotik olmayan

hastalarda ise etyolojide ön planda kalıtsal trombofilik durumlar, myeloproliferatif neoplaziler, batın içi organların kanserleri, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, batın içi inflamatuvar hadiseler (akut pankreatit, apandisit, inflamatuvar barsak hastalıkları) ve abdominal cerrahiler (kolesistektomi, splenektomi gibi) yer almaktadır.

Etyolojik araştırma sirotik hastalarda yalnızca hasta özgeçmişinde tromboz öyküsü var ise, hepatik venlerde tromboz varlığında (alışılmadık bölge kabul edildiğinden) ve ailede tromboz öyküsü var ise önerilmektedir. Diğer yandan, sirotik olmayan hastalarda, geçici bir sebep ortada yok ise (batın içi inflamatuvar hadiseler) etyolojiye yönelik testler yapılmalıdır. Güncel bir sistematik derleme/meta analizde splanknik ven trombozu olan 7969 hasta ele alınmış, bunlar arasında portal ven trombozu %54,3, superior mezenterik ven trombozu %23,8, splenik ven trombozu %12,7, Budd-Chiari sendromu %31,8 ve çoklu bölge trombozu %38,7 sıklıkta bulunmuştur. %76,1 hasta akut venöz tromboz ile başvurmuş iken, %22,5 hastada kronik tromboz tespit edilmiştir. Risk faktörleri içerisinde ön planda karaciğer sirozu (%46,7) yanında myeloproliferatif hastalıklar %31,1 bulunmuş iken provoke olmamış tromboz %25,1, batın içi solid kanser %23,1, cerrahi geçirmek %17,1, abdominal inflamatuvar hadiseler %16,7 ve hormon replasman tedavileri ise %9,1 bulunmuştur. Tedavide %43,9 hastaya heparin/düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), %36,6 kumadin ve yeni direkt antikoagulanlar (DOAK) ise %12,6 hastada kullanılmış ve majör kanama %9 hastada tespit edilmiştir.

Tedavi bu bakış açısı ile akut trombozda pıhtının eritilmesi ve portal/mezenterik ven yapısının korunması (kapasitans) olmalıdır. Kontrendikasyon yok ise tüm hastalar akut dönemde antikoagulan almalıdır. Başlangıç döneminde heparin/DMAH kullanılabilir ve uzun dönemde DMAH/varfarin kullanılabilir. Kronik trombüs varlığında eğer trombüs mezenterik venlere ulaşıyor (progrese oluyor) ise, barsak iskemisi varsa, ve altta yatan trombofili varsa almalıdır. Süresi ise, eğer trombofili gösterilemez ise 6 ay süre ile sınırlandırılabilir. Aksi takdirde tedavi süresi yaşam boyu olmalıdır.

Uzun süreli tedavide varfarin ve DOAK arasındaki tercihe ilişkin, siroz ve splanknik trombozu bulunan 744 hastalık bir sistematik derleme/meta analizde kanama DMAH ile %7,2, varfarin ile %9,3 ve DOAK ile %7,9 oranında izlenmiştir. Antikoagulan öncesi varis varlığında band ligasyonu yapılması ve siroz kompanse değil ise DOAK tercih edilmemesi önerilmiştir. Erken evre siroz hastalarında rivaroksaban/varfarin randomize çalışmasında rivaroksaban ile daha fazla re-kanalizasyon, daha iyi sürvi ve daha az yan etki bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fink GD, Osborn JW. The Splanchnic Circulation. Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition), 2012
2. Kühn F, Schiergens TS, Klar E. Acute Mesenteric Ischemia. Visc Med 2020;36:256-262
3. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Karnath PS. ACG Guideline: Disorders of the Hepatic Mesenteric Circulation. Am J Gastroenterol 2020; 115-18-50.
4. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Garcia-Pagan JC, Magaz M, Porreca E, Ageno W. Anticoagulant therapy for Splanchnic Vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Blood 2020-006827
5. Nicoara-Farcau O, Soy G, Magaz M, Baiges A, Turon F, Garcia-Criado A, Barrufet M, Burrel M, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Bew Insights into the Pathogenesis, Risk Factors and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients with Cirrhosis. Semin Thromb Hemost 2020.
6. Mohan BP, Aravamudan VM, Khan SR, Ponnada S, Asokkumar R, Adler DG. Treatment response and bleeding events associated with anticoagulant therapy of portal vein thrombosis in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol. 2020 Sep-Oct;33(5):521-527.
7. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. Vascul Pharmacol. 2019 Feb;113:86-91.
8. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG, Caldwell SH. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. Dig Dis Sci. 2016 Jun;61(6):1721-7.

Kalıtsal Kemik İliği Yetmezliklerinde Genetik Tanı Metotları ve Tanısal Zorluklar

Dr. Nurten Akarsu
Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Hastalıklara neden olan genetik etkenlerin bulunmasında pedigri analizleri ve genetik modelleme ile başlayan süreç, sitogenetik inceleme, genom boyu kopya sayısı (CNV) değişikliklerinin tespiti, genetik haritalama, ve aday genlerde DNA dizi analizi gibi yöntemlerden oluşmaktaydı. Günümüzde özellikle İnsan Genom Projesinin tamamlanmasından sonra genom boyu dizileme yöntemi tüm bu sayılanların yerini almış ve genomda yerleşik tüm genlerin taranması ile hastalık etkeninin hızla bulunacağı fikri yerleşmiş durumdadır. Oysa ki bu yöntem her zaman sonuç verici olmamakta, bilinen gen, bilinen mutasyonla sonuçlanıldığı zaman başarılı olan yöntem yeni genlerin bulunmasına yönelik olduğunda sadece %30'luk bir oranda başarı sağlayabilmektedir. Kalıtsal hematolojik hastalıkların doğasından kaynaklanan zorluklar da buna eklendiğinde genom boyu dizileme çalışmaları oldukça dikkatli yorumlanması gereken çalışmalar haline gelmektedir.

İnsan genomu yaklaşık 3.2 milyar bazdan oluşmaktadır. Bunun %1,5'luk kısmı genlerin proteine dönüşen "kodlanan" bölgelerini oluştururken %98,5'luk kısmı proteine dönmemekte ancak gen regülasyonlarından sorumlu olan bölgeleri içermektedir. İnsan genomunu taramaya yönelik "**yeni nesil dizileme yöntemleri**" de bununla uyumu olarak tek bir analizden oluşmayıp farklı hedeflere yönelik ve farklı rezolüsyonda analizlerden oluşmaktadır. Bu analizler; 1-) çoğunlukla hastalıklara yönelik gen panellerinden oluşan hedefli dizilemeler (örn. kemik iliği yetmezlikleri panelleri); 2-) insan genomunda yerleşik yaklaşık 22.000 genin koda dönüşen ekzonlarının dizlenmesini hedefleyen "tüm ekzom analizi"; 3-) daha önce hastalıklarla ilişkilendirilmiş genlerin ekzon bölgelerinin dizilenmesine yönelik "klinik ekzom analizi"; 4-) insan genomunu oluşturan 3.2 milyar baz dizisinin dizilendiği "tüm genom dizi analizi" olarak sıralanabilir. Bunlardan en güvenilir ve kapsamlı olanı tüm genom dizi analizi olmakla birlikte pahalı oluşu, büyük veri üretmesi, ve biyonformatik çözümler gerektirmesi nedenleri ile yaygın olarak kullanılmamaktadır.

En yaygın kullanılan yöntemlerden birisi **ekzom ya da klinik ekzom** analizleridir. Ancak bunların da 1-) genlerin başlangıç kodlarını taşıyan ilk ekzonlarının yüksek GC oranları yüzünden dizilenememesi; 2-) büyük kopya sayısı değişikliklerinin (CNV) tespit edilememesi; 3-) rastlantısal bulgular, hastalık varyant ilişkilerinin hatalı yorumlanması; 4-) popülasyon veri tabanlarının eksik oluşu nedeniyle varyant filtrelemesinde yaşanan zorluklar ve 5-) genomun kodlanmayan bölgelerini içermiyor oluşu gibi sorunları bulunmaktadır. Bu nedenle hastalar farklı merkezlerde tekrarlamalı ekzom analizlerine tabi tutulmakta ancak hastalık nedenleri genellikle tespit edilememektedir.
Kalıtsal hastalıkların tamamında yaşanan bu zorlukların yanısıra kalıtsal kemik iliği yetmezliklerine özgü başka sorunlar da moleküler tanıda zorluk oluşturmaktadır. Hematolojik hastalıklarda hedef doku kan hücreleri olduğu için burada oluşan "**somatik değişiklikler**" tanıyı karmaşıklaştırmaktadır. Özellikle mozaik yapıdaki kopya sayısı değişiklikleri için germ hücre/somatik kaynaklı oluşlarına yönelik bir dizi analiz yapılması gerekmektedir. Buna ek olarak ekzom analizlerinde tespit edilemiyor oluşları da moleküler tanıyı zorlaştıran nedenlerden birisidir. Somatik değişikliklerin tanıyı karmaşıklaştıran ikinci bir özelliği de kendiliğinden gen tedavisi olarak da adlandırılabilen "**somatic genetic rescue**" olgusudur. Somatik değişiklikler tüm hayat boyunca oluşmaktadır. Bunlardan zararlı mutasyon-

lar genellikle varlığını sürdüremeyip yok olurken organizma için yararlı değişiklikleri taşıyan hücreler seçilerek hedef dokuda (kan hücresi) mutasyonun zararlı etkisini maskelemektedir. Moleküler tanıyı da maskeleyen bu bulgu karşımıza mevcut mutasyonun sonraki testlerde tespit edilememesi ya da germ hücrede mutasyon bulunmasına rağmen dizi analizlerinde ilgili mutasyonun tespit edilememesi şeklinde tezahür etmektedir.

Kalıtsal hematolojik hastalıklarda yapılan ekzom analizlerinde tanı zorluğu yaratan önemli bir nokta da birden fazla genetik hastalığın aynı bireyde yüklülük göstermesidir. Şu ana kadar fenotipi detaylandıran özellikler olarak karşımıza çıkan kompleks vakaların pek çoğunun birden fazla genetik mutasyon taşıyan bireyler olduğu ortaya çıkmıştır. "**Blended Phenotypes**" olarak tanımlanan bu durum klinik/genetik iş birliğinin ne kadar sıkı kurulması gerektiğine önemli bir örnektir. Bu tip vakalarda tek bir vaka üzerinden tanıya gitmek yerine aile bireylerinin incelenmesine özen gösterilmeli, ekzom/genom analizleri kompleks fenotiplerin açıklanması için ek mutasyonlar açısından incelikle değerlendirilmelidir.

Aile çalışmaları saptanan varyantların anlamlandırılması için de kaçınılmaz olarak gerekli olan analizlerdir. Pedigri analizleri yapılmalı, hastalığın genetik modeli doğru belirlenmelidir. Eksik penetrans mutasyon/polimorfizim ayrımının yapılmasında kritik öneme sahip bir parametredir. Yine birleşik heterozigotluk vakalarında ana-baba örnekleri de çalışılarak ilgili mutasyonların tek bir alelde yer almadığı, biri anneden biri babadan kalıtılan iki farklı alelde bulunduğu ispatlanmalıdır. Kalıtsal hematolojik hastalıklarda da gösterilen ve her iki alelin tek bir ebeveynden kalıtıldığı diğer ebeveynden herhangi bir alelin alınmadığı uniparental dizomi olgusuna varyant filtreleme aşamasında dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak kalıtsal hematolojik hastalıklarda moleküler tanı klinik-genetik iş birliğinin sağlandığı özelleşmiş merkezler tarafından yapılmalı, ekzom analizleri tanıya ulaşmada tek çare gibi algılanmamalıdır. Pedigri çizimleri ve ülkemiz için önemli bir sorun olan akrabalık bilgilerinin alınmasının çözülemeyen pek çok sorunun çözülmesine yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

Shwachman-Diamond Sendromu

Dr. Lale Olcay
Başkent Üniversitesi, Ankara

Shwachman-Diamond Sendromu (SDS); çoğunlukla otomozal resesif kalıtılan; birden çok sistemi ilgilendiren; tipik özellikleri ekzokrin pankreas yetmezliği, kemik iliği fonksiyon bozukluğu, iskelet anomalileri olan, nadir bir bozukluktur. ''Kalıtsal kemik iliği yetmezlik sendromları (KKİYS)''ndan olup, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve lösemiye dönüşme riski taşır. İlk kez 1960'da tarif edilen SDS, ''Shwachmad-Diamond-Bodian Sendromu (SBDS)'' olarak da isimlendirilir (1)

Tahmini sıklığı 1/75 000-1/200 000 canlı doğum şeklindedir (1-3). Erkek/Kız oranı 1.7/1-1/1 arasında değişir (1,3-6). Farklı popülasyonlarda ve farklı coğrafyalarda görülebilir (1)

Prenatal öyküde, hastaların %26'sında intrauterin büyüme geriliği (median doğum ağırlığı: 2795-2840 gr), %13-21'inde prematüre doğum öyküsü vardır. (3,6)

Tanıyı düşündüren klinik bulgular

1) Ekzokrin Pankreas Disfonksiyonu 2) Hematolojik Anormallikler 3) Diğer Destekleyici Birincil Özellikler (1,4,8) (Tablo 1) Belirtiler en çok 4-11 ay arasında görülmeye başlanır. (7). Tanı, belirtilerin başlamasından sonra, gecikmeli olarak konulabilmektedir (median 0.6-1.6 yaş) (3,6,7).

Tanı

Tanıya, klinik bulgular (Tablo 1) ve/veya SDS'a ait moleküler genetik bulguların saptanması ile varılır.

Tanıyı düşündüren klinik bulgular: 1) Ekzokrin pankreas bozukluğu 2) Hematolojik anormallikler 3) Diğer destekleyici birincil özellikler (1,4,8) (Tablo 1) olarak sınıflandırılır. Belirtiler en çok 4-11 ay arasında görülmeye başlanır. (7). Tanı, belirtilerin başlamasından sonra, gecikmeli olarak konulabilmektedir (median 0.6-1.6 yaş) (3,6,7).

Moleküler patoloji ve tanıdaki yeri

Bilinen moleküler genetik bulgular, ''Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu geni (SBDS)'', ''DNAJC21'' veya ''elongation factor-like 1'' geni (EFL1)'nde biallelic patojenik varyant veya ''signal recognition particle 54'' geni (SRP54)'nde heterozigot patojenik varyant şeklindedir (1) Bu genlerdeki mutasyon sıklığı sırası ile %92 (yaklaşık), <%1, <%1, <%1'dir. Hastaların %10'unun taşıdığı genetik anormallik hâlen bilinmemektedir (1)

Hastalık, esas olarak ribozomun ''büyük alt birimi (60S)'nin olgunlaşmasındaki bozukluktan kaynaklanmaktadır (ribozomopati) (8)

SBDS Proteininin Görevleri: Ribozomun 40S ve 60S alt birimlerinin birleşerek, translasyon için aktif olan ''80S ribozom'' un gelişimini sağlar. Granülositik farklılaşmadan sorumlu mRNA'ların translasyonu için gereklidir. Purifiye mitokondrilerin polimerizasyonunu ve stabilitesini arttırır. Enerji metabolizmasında görev yapar. (8) İnsan Kİ mikroçevre hücrele-

Tablo 1. Shwachman-Diamond Sendromu Tanısını Düşündüren Bulgular(1,8)

1) Ekzokrin Pankreas Fonksiyon Bozukluğu[a] **Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı** * **Serumdaki pankreas enzim düzeylerinde düşüklük (yaşa göre)** (Katyonik) tripsinojen (Hasta<3 yaş ise bakılmalıdır); pankreatik (izo) amilaz (Hasta >3 yaş ise bakılmalıdır; 3 yaş altında güvenilir değildir) * **Fekal elastaz düşüklüğü** * **Destekleyici Bulgular** - Pankreas görüntülemesinde lipomatosis - 72 saatlik biriktirilmiş dışkıda artmış yağ atımı (barsak mukoza hastalığı ve kolestatik karaciğer hastalığı dışlandı ise) - Yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) düzeylerinde azalma
2) Hematolojik Anormallikler **Aşağıdakilerden en az birinin varlığı[b]** * **Yapım azlığına bağlı sitopeniler (≥3 ay içinde 2≥ ölçüm) ölçüm** - Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı -MNS-<1500/mm3) -T rombositopeni (Trombosit sayısı<150 000/mm3) - Anemi veya makrositoz (başka bir nedene bağlanamamış olmalı) * **Pansitopeni** * **Anormal kemik iliği bulguları** - Yaşa göre hiposellülarite - Miyelodisplazi - Lösemi [özellikle akut miyeloblastik lösemi (AML)] - Sitogenetik anormallikler (20q11, monozomi 7, izokromozom 7 ve diğer KKİYS'lerde görülen değişiklikler)
3) Diğer Destekleyici Birincil Özellikler * **Açıklanamayan boy kısalığı (boy<3p)** * **İskelet anomalileri (kondrodisplazi veya kongenital torasik distrofi)** * **Kongenital anomaliler (kalp bozuklukları, kulak malformasyonları, işitme güçlüğü, cilt döküntüsü)** * **Hepatomegali (+ aminotransferaz yüksekliği)** * **Nörokognitif/davranış bozuklukları** * **Aile öyküsü (otozomal resesif kalıtım ile uyumlu)**
[a]Ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu teşhisini koymak zordur. Çünkü ilerleyen yaşlarda, ekzokrin pankreas bozukluğu %50 oranında düzelir. Sindirim bozukluğu, pankreas rezervinin %98'i kaybedildiği takdirde ortaya çıkmaktadır. 72 saatlik dışkıda yağ normal bulunabilir (4). Enzimlerin her birinin düzeyi çocukluk çağında değişir ve tanı için düzeylerde ciddi düşüklük olması gerekir (8) [b]Bazı yazarlar, ''Destekleyici Bulgu'' lara, ''inatçı ''Hb F yüksekliği (>3 ay içinde 2> ölçüm)'' ni de dahil etmektedir (4)

rinin ''mitotik iğcikleri''ne lokalize olan bu protein, mikroçevrenin görevlerini yerine getirmesinde (9) ve DNA tamir mekanizmasında etkindir (10).

SBDS proteini mutasyona uğradığında, SBDS proteini-ribozom ortaklığı bozulur; 60S alt biriminin olgunlaşması bozulur. Reaktif oksijen türleri (oksidatif stres); hücresel stres cevapları; Fas-Fas ligand aracılıklı apoptoz artar. O2 tüketimi bozulmuştur; oksidatif fosforilasyon ve ATP yapımında azalma, mTOR fosforilasyonunda artış vardır. Fibroblast ve lenfositlerde fazla olan multipolar iğcikler, genom dengesizliğine neden olur. Mikroçevrenin bozulması Kİ yetmezliği ve malin dönüşüme yatkınlık oluşturmaktadır (8). Protein translasyonunun bozulması p53'ü aktive etmektedir. (10).

Mutasyona uğrayan diğer genlerin asıl görevleri: Az sayıda hastada saptanmış olan EFL1 ve DNAJC1 mutasyonlarının ikisi de ribozom olgunlaşmasını bozarak etki etmektedir. SRP54 mutasyonu, protein translasyonunun bozulmasına neden olmaktadır.

Klinik bulgular

Hastalığın ön planda olan belirti ve bulguları değişkenlik gösterir. Hastaların hepsinde tüm anormallikler bir arada görülmeyebilir. Bir SDS serisinde hastaların %51'inde nötropeni +diyare ikilisinin bulunmadığı; % 8'inde sadece büyüme gelişme geriliğinin olduğu saptanmıştır (5) Neonatal dönemde, akut hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, ciddi kemik iliği yetmezliği, aplastik anemi; asfiksiye sokan torasik distrofi, ciddi spondilometafizyel displazi; süt çocukluğu döneminde ise büyüme gelişme geriliği ön plandadır. (1)

Hematolojik belirti ve bulgular

Nötropeni: Hastaların %74-100'ünde (1,2), bazılarında ilk ve tek bulgu olarak bulunur (1) Tipik olarak ilk bir yaşta görülür; geç (erişkin dönemde) de ortaya çıkabilir; hastaların küçük bir bölümünde ise bulunmaz (8). Nötropeni, hastaların 1/3'ünde inatçı (kronik) iken, 2/3'ünde ''intermitan''dır. (2,8). Nötrofil kemotaksis ve migrasyon bozukluğu da bulunmaktadır. Nötropeni ile birlikte bu bozukluğun da var olması, özellikle küçük çocuklardaki tekrarlayan ve ağır enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Bu hastalarda, diğer kemotaksis bozukluklarının tersine olarak ampiyem ve abse gelişme kapasitesi korunmuştur (1)

Anemi: Hastaların yaklaşık %50'sinde bulunan anemi; retikülositopeni ve makrositoz ile birliktedir. Hb F artışı ve makrositoz AML ve MDS dönüşümü yönünden dikkatle değerlendirilmelidir. (11) Anemi de intermitan olabilir. (1)

Trombositopeni: Olguların yaklaşık %50'sinde, nötropeni ile birlikte veya nötropeni olmaksızın gelişir (2); intermitan olabilir (1). Nötropeniye ek olarak ciddi trombositopeni (<20 000/mm3) veya ciddi anemi (Hb<7 g/dl) gelişen SDS olgularının değerlendirildiği 102 hastalık bir çalışmada, hastaların %20.5'unda (n:21) inatçı sitopeni (3aydan uzun süren); %8.8'inde geçici sitopeni (3 aydan kısa süren) saptanmıştır. İnatçı sitopenilerin %42.9'unun (n:9) maliniteye döndüğü saptanmış; %42.9'u (n:9) maliniteye dönüşmeden devam etmiş; %14.3'ü (n:3) bir süre sonra maliniteye dönüşmüştür. 6

Hematolojik parametrelerin gösterdiği dalgalanmada belirli bir düzen saptanmamıştır (6).

Pansitopeni-aplastik anemi: Pansitopeni, hastaların %10-44'ünde vardır. Başlangıç bulgusu veya ciddi aplastik anemiye dönüşüm şeklindedir (2)

Yirmi yılda kemik iliği yetmezliği/ciddi sitopeni için kümülatif insidans % 9.9 (95% CI, 4.4-17.8) olarak bildirilmiştir.

Diğer hematolojik bulgular ve kemik iliği bulguları

Monosit kemotaksisi bozulmuştur. B lenfosit sayısı azalmış; fonksiyonları bozulmuştur. İmmünglobulin (Ig) A, IgG, doğal öldürüc hücreler, CD4 +lenfositler düşük iken CD8 + lenfositler yüksek olabilir (10) T-hücre proliferasyonu azalmıştır (8).

Kemik iliğinde CD34 ifade eden hücreler ve bu hücrelerin koloni oluşturabilme yeteneği azalmıştır (9). Kök hücrelerde CD117 (c-Kit) ifadesi artmıştır (kök hücrelerin proliferasyon ve differansiasyonunu yönetir); CD105 (endoglin) ifadesi azalmıştır (TGF-B reseptörüne bağımlı ilkel hematopoezle ilişkili). IL-8 ve ''platelet-activating factor''

PAF sinyalleşmesi; F-aktin polimerizasyonu ve polarizasyonu bozulmuştur (10).

Kemik iliğinin aspirasyon/biyopsi bulguları değişken olup tanısal değildir. Kemik iliği sellülaritesi, daha çok hipoplazik olmakla birlikte normal veya artmış da olabilir. Normal granülopoez (%74.3), granülopoezde duraklama (%24.7) (6) veya sola kayma (2) görülebilir. Promiyelosit, miyelosit, metamiyelositler belirgin düşüktür. Monositler artar (10).

Kemik iliği hücrelerinde hafif displastik değişiklikler olup dalgalanma görülebilir. Granülosit serisinde kromatin sıkılaşmıştır; hiposegmentasyon sıktır (6). Ancak artmış miyelodisplazi malin dönüşüm habercisi olabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir.(2)

İmmün sistem bozuklukları

Shwachman Diamond Sendromunda, immün sistem konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır. Bu hastalar, bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar için risk altındadırlar. Enfeksiyon riski, nötropeni düzeyine göre beklenenden fazladır. (8) Sıklık sırasına göre pnömoni, selülit, sepsis (bakteriyemi), akut stomatit, osteoartrit, menenjit, kolitis; malin varisella, kızamık, influenza ve kardiyomiyopati görülmüştür. (6). B ve T lenfosit bozuklukları vardır (bk. Hematolojik Bozukluklar). Tiroid antikoru (12), geçici olarak otoimmün karaciğer antikorları (düz kas antikoru, ve/veya ANA), çöliak antikorları (13) gelişen olgular bildirilmiştir.

Büyüme bozuklukları

Büyüme geriliği sıktır. Hastaların %52-95'inde boy, 3 persentilin altındadır (**2**). Büyüme geriliğinin malnutrisyona ikincil olmadığı düşünülmektedir. Yeterli pankreas enzimi takviyesi yapılan hastaların çoğunda, büyüme hızı normale ulaşır; ancak boy $\leq$ 3p kalır (**2**)

İskelet anormallikleri

Hastaların %49-100'ünde görülür (2). Tutulan kemik dağılımı, kişiye ve zamana göre değişir; subklinik olabilir. Mutasyonu aynı olanlarda bile tutulumun yer ve ciddiyeti farklı olabilir (14). Patogenezde, osteoklast oluşumunun bozulması da rol oynar (2)

İskelet anormalliklerinin ortak özellikleri şunlardır: 1) Sekonder osifikasyon merkezlerinin gecikerek ortaya çıkması (14) [(Kemik yaşının geri olması) (1)] ancak sonraki gelişimlerinin normal olması (14) 2)Metafizlerde, erken çocuklukta kaburgalarda, proksimal ve distal femurda değişik derecelerde düzensizlik ve genişlemelerin olması (14) 3) Büyüme plaklarında ilerleyici kalınlaşma ve düzensizlik ve bununla ilişkili asimetrik büyüme 4) Uzun kemiklerdeki yaygın osteopeni ve beraberinde kortekslerde incelme (14) Epifiz matürasyonu, yaşla birlikte düzelir, ancak metafiz ve büyüme plaklarındaki anormallikler yaşla artar. (14)

Buna bağlı olarak, göğüs kafesi anormallikleri (%12-%92) (distrofi, asfiksiye neden olacak kadar ağır olabilir); çan şeklinde genişleyen kaburgalar, kostokondral bileşkede kalınlaşma (8), ciddi spondilometafizyel displazi (11) ilerleyici metafiz dizostozu (%41-%100)(2), , asimetrik büyümeden kaynaklanabilen eklem anomalileri (1); uzun kemiklerde kalınlaşma, şekli normal olan epifizlerin gelişiminde gecikme, kafatası kemiklerinde solucanımsı görüntü (wormian appearance) (8), osteopeni (2), osteoporoz (1); vertebral kompresyon kırıkları (1) görülür. Nadir olarak kondrogenez bozukluğu nedeni ile subglottik stenoz görülebilir (11)

Gastrointestinal sistem bozuklukları

Pankreasın ekzokrin fonksiyon bozukluğu

'Kistik fibrosis"den sonra en sık rastlanan ''kongenital ekzokrin pankreas yetmezliği"dir. (2). Pankreas asini hücrelerinin yerini yaygın yağ hücreleri almıştır. Pankreas duktusları ve Langerhans adacıkları nispeten korunmuştur (1,2). Hastaların %50'sinde duedonumda inflamasyon bulunur. (1,8)

Klasik olarak hastalar, hayatın ilk 1 yılında (genellikle ilk 6 ay içinde) (1), steatore ve büyüme gelişme geriliği ile başvurur. (1,2) Ancak, belirtiler, asemptomatikten ciddi bulgulara kadar değişebilir. (1) . Serumda tripsinojen, pankreatik ve parotik izoamilaz düşüktür. Fekal yağ artmıştır (2, 15). MRI'da pankreasta yağlı infiltrasyon görülmesi tipiktir. Duktuslar ve Langerhans adaları korunmuştur. Pankreas yaşa göre küçük görülebilir (1). Anormal bulgular zamanla oluşabileceğinden, görüntülemenin normal olması, tanıyı reddettirmez. (1,5).

Seyir: Hastaların çoğunda, belirtiler, bilinmeyen bir nedenle, yaş ile geriler. Dört yaşlarında hastaların %50 kadarı, pankreas enzim tedavisini bırakmıştır; bunlarda yağ emilimi, enzim salınımı yetersiz seyretse bile, yağ emilimi normale dönmüştür (1**)**

Karaciğer Bozuklukları

Karaciğer tutulumu, asemptomatik aminotransferaz yüksekliği, hepatomegali, hepatik steatoz (%30'a varabilir 16), fibrose bağlı inatçı karaciğer hastalığı (siroz dahil) (11, 17) gibi ciddiyeti değişebilen bulgularla karşımıza çıkabilir.

Hastaların %57-%100'ünde aminotransferaz yüksekliği bildirilmiştir. (17) Serum bilirubin, alkalen fosfataz, gamaglutamil transferaz düzeyleri tipik olarak normaldir. (17). Hepatomegali ve beraberinde aminotransferaz yüksekliği, 5 yaş altındaki SDS hastalarının %75'inde saptanmıştır (18). Aminotransferaz, 2 yaş altında (17)/erken çocuklukta (19) en yüksek olup 5 yaşta genellikle normale döner (19) (Normalleşme %56-%67, iyileşme: %33 (17). Hastaların %11'nde aminotransferaz yüksekliği devam eder. (17). Bu durum, pankreastaki ilerleyici iyileşmeye paraleldir (17).

Pankreas, karaciğer (ve duedonum) aynı embriyojenik dokudan kaynaklandıkları için, pankreas ve karaciğer fonksiyonlarının ikisinin birden zamanla iyileşmesi, bu organların öncül hücrelerinin taşıdığı birçok ortak fenotipik ve fonksiyonel özelliğe bağlı olabilir. (19). Ancak iyileşmenin mekanizması hâlâ bilinmemektedir (17)

Karaciğer yetmezliği: Az sayıda SDS olgusunda (erişkin ve çocuk) karaciğer fibrosisi, aminotransferazlarda inatçı yükseklik (11, **20**) ve hepatik yetmezlik (11) bildirilmiştir. Literatürde asemptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğu zemininde HKHN sonrası gelişen (16); veya A vitamini entoksikasyonu (18) veya CMV enfeksiyonu (20) ile birlikte gelişen karaciğer yetmezliği olguları da bildirilmiştir.

Siroz: Nadirdir. 50 yaşın üzerinde bildirilmiş olgu bulunmamaktadır. Siroz geliştiği bildirilmiş altı çocuk hastanın 5'inde, tanı otopsi sırasında konulmuş; birinde 32 aylık iken hepatomegalinin artması ve splenomegali gelişmesi nedeni ile yapılan karaciğer biyopsisi ile tanıya varılmıştır. (17)

Kolestaz: Kan safra asit düzeyini inceleyen az sayıdaki çalışmadan birinde SDS hastalarının %58'inde safra asit düzeyleri yüksek bulunmuş; %25'inde bu yüksekliğin inatçı olduğu veya aralıklarla devam ettiği gösterilmiştir (Bu durum kolestazı göstermektedir) (19).

Hepatomegali: Hastaların %4-%62'sinde görülür. Küçük çocuklarda daha sıktır (%85-86). Üç yaşına kadar normale dönme ve aminotransferaz düzeylerinin seyrire benzer bir seyir gösterme eğilimindedir (17)

Kalp Bozuklukları

Bu konu ile ilgili yayın sayısı kısıtlıdır (11). Sağ ventrikül diastolik fonksiyonlarında, dinlenme halinde iken bozulma; sol ventrikül kontraktilitesinde, egzersiz sırasında azalma gösterilmiştir (19). Amerikan ve Fransız Kayıt Sisteminde hastaların %12-%19'unda VSD, PFO/ASD, PFO gibi konjenital kalp hastalıkları ve kardiyomiyopati geliştiği (5,6), bir seride hastaların %50'sinin kalp patolojisi nedeni ile kaybedildiği bildirilmiştir (21). Patogenez için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (11, 23).

Psikolojik-bilişsel bozukluklar

Beyinlerinde yapısal değişiklikleri (beyin hacminde, beyaz ve gri cevherdeki azalmaya bağlı küçülme) (19) olan bu hastaların bilişsel ve/veya davranışsal bozuklukları bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'si, zeka, akademik başarı, algısal beceri, dil becerileri alanlarından en az birinde entellektüel yetersizlik göstermiştir. Bozukluk en çok ''algısal akıl yürütme'' alanında görülmüştür.

Psikomotor gerilik, hastaların %50'sinde (3), ciddi zekâ geriliği (7y>) %34'ünde bildirilmiştir (6). Bu hastalarda, ''yaygın gelişim bozukluğu'' genel popülasyondan fazladır (%6'a %0.6). Dikkat eksikliği, SDS hastalarında ve onların SDS olmayan kardeşlerinde, kistik fibrosisdekinden fazla bulunmuştur (1). Bu nedenlerle, bu hastalarda nörobilişsel değerlendirme, erken dönemde yapılmalıdır (11).

Chiari malformasyonu tip 1; serebeller tonsil ektopisi, miyopati/hipotoni de bildirilmiştir(5)

Nöromusküler bozukluklar

Bu hastalık nadiren nöromusküler hastalıkları taklit eder. Hastalar asfiksi, dar göğüs kafesi ve ciddi hipotoni ile başvururlar (22). Kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler, kas lifi boyutunda belirgin değişkenlik, miyosinin izoformlarının ifadesinde anormallik saptanır (8).

Diğer

İktiyosis ve ekzematöz lezyonlar; diş çıkmasında gecikme, kalıcı ve süt dişlerinde çürüme; tekrarlayan oral ülserler; kongenital hipopituitarizm, diabet, büyüme hormonu eksikliği; kongenital gastrointestinal anomaliler (malrotasyon, bilateral inguinal herni, imferfore anüs (5), idrar yolu/böbrek anomalileri(5); göz, kulak anomalileri, yarık dudak, testiküler atrofi, hipospadias (5, 6) görülebilir.

Hematolojik komplikasyonlar

1) Maliniteye dönüşüm

Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

Tüm kemik iliği yetmezliklerinde olduğu gibi, SDS'nın da miyelodisplastik sendrom (MDS) veya lösemi gelişimine güçlü bir yatkınlığı vardır. SDS hastalarının MDS/AML'e dönüşüm sıklığı oldukça değişkendir (%7-33.3) (1-3,24) 18 yaşına kadar hematolojik hastalığın ilerlemesi (malin ve klonal miyeloid transformasyon; ek sitogenetik klonların oluşumu veya sitopenilerin kötüleşmesi) riski %20 (8); 20 yılda MDS/lösemi gelişimi için kümülatif insidans % 9.8 (95% CI, 3.7-19.5) (3) olarak bildirilmiştir. Malin transformasyon riski hayat boyu devam eder. (6)

SDS hastalarının 6/15 (%40)'ında, MDS, kan değerleri stabil iken ortaya çıkmıştır (25)

Başlıca Klonal Anormallikler

En sık, kromozom 7 anormallikleri görülür (monozomi 7, izokromozom 7q, 7q delesyonu). Bu sitogenetik anormalliklerin klinik önemi açık değildir. Özellikle, izokromozom 7q'nun MDS veya MDS/AML'e dönüşüm riski düşük görünmektedir. 20. kromozomun uzun kolunun kaybı [del(20)(q11)], SDS hastalarında sık rastlanan bir ''izole kromozom anomalisi''dir. MDS'e dönüşüm ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (2) Ancak 20(q) delesyonunu babasından almış olanlarda Hb ve eritrosit sayısı daha yüksek bulunmuştur (8)

SDS'ndaki nadir edinsel kromozom değişikliklerinin önemi belirsizdir. Ancak yine de, gelişen ek sitogenetik anormalliklerin MDS/AML gelişimi için zemin hazırladığı düşünülmektedir (8). Malin klon genellikle 7.kromozomu içeren ''kompleks sitogenetik anormallikleri'' oluşturur (2).

MDS/AML'ye dönüşümde, L3MBTL1'ı içeren seyirci (bystander) gen kaybı ve transkripsiyonel repressor aktivitenin kaybının rol oynadığı düşünülmektedir (8).

Diğer maliniteler

AML dışındaki maliniteler nadirdir. Bilateral meme kanseri, dermatofibrosarkom (SDS tanısı sırasında var olup, giderek ilerlemiş), pankreatik adenokarsinoma, SSS lenfoması olan vakalar vardır. (1).

Masum Olan Klonal Değişiklikler

SDS hastalarında, MDS/AML'e dönüşüm olmadan da, del(20)(q11) ve i(7)(q10) gibi tipik klonal değişikler görülebilir. Bu değişiklikler zaman içinde sebat edebilir; dalgalanma gösterebilir (AML/MDS'e dönüşüm için yüksek risk taşımadan) (1). Median 11.6 yıl izlenen 102 SDS hastasının %8.8'inde trombositopeni veya anemi olmaksızın kemik iliğinde klonal değişiklik olduğu belirlenmiştir (6).

2) kemik iliği yetmezliği/ciddi sitopeni bkz. Hematolojik belirti ve bulgular.

Lösemi ve kemik iliği yetmezliği gelişimi için risk faktörleri: Tanı sırasında yaş<3ay ve en az bir seride sitopenisi olanların yüksek riskli, tanı sırasında yaş<3ay veya en az 1 seride sitopenisi olanların orta riskli, tanı sırasında yaşı ≥3ay olan ve sitopenisi olmayanların düşük riskli olduğu belirlenmiştir (6). Cinsiyet, intrauterin büyüme geriliği, ciddi nörolojik gelişme geriliği, geçici ''ciddi nötropeni'',''ciddi sitopeni''ile birlikte olmayan sitogenetik klon, ortopedik komplikasyonlar, G-CSF profilaksisinin kullanılması ve genotipin, lösemi ve kemik iliği yetmezliği gelişimi için risk faktörü olmadığı gösterilmiştir (6) Literatürde bulunan ve sekonder MDS ve AML gelişen SDS'larındaki (Tablo 2) ve tüm SDS olgularındaki (Tablo 3) sağkalım hızları aşağıda sunulmuştur:

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken hastalıklar, kistik fibrosis, Johanson-Blizzard sendromu, ciddi malnutrisyon, Pearson ilik-pankreas sendromu (PMPS), SPINK1-ilişkili ciddi infantil izole ekzokrin pankreas yetmezliği, Diamond-Blackfan anemisi, Fankoni anemisi, diskeratosis kongenita, ilaçlar, enfeksiyonlar, Kostman kongenital nötropeni, ELANE-ilişkili nötropeni, kıkırdak-saç hipoplazisi'dir **(1)**

Tablo 2. MDS/AML'ye Dönüşen SDS'da Sağkalım*

	MDS (İzlem Süresi: Median 4.9 yıl)	*AML (İzlem Süresi: Median 4.9 yıl)*
Median Toplam Sağkalım	7.7 yıl (%95 CI 0.8-ulaşılamamış)	0.99 yıl (%95 CI 1-39)
3 –Yıllık Toplam Sağkalım	%51 (%95 CI 29-68)	%11 (%95 CI 1-39)

* İzlem Süresi: Median 4.9 yıl aralık: 3.9-8.4; Hasta Sayısı: 37 (25)

Tablo 3. Tüm SDS Hastalarında Sağkalım**

	10 yılda	*20 yılda*
Toplam Sağkalım Hızı	%95.7 (%95 CI,89.9-98.2)	%87.4 (%95 CI, 75.3-93.8)
Olaysız yaşam	%88.2 (%95 CI, 80.5-93.0)	%74.9 (%95 CI, 62.2-83.8)

*Hasta Sayısı: 121 (3)
**''Toplam sağkalım hızı'' ile anlamlı biçimde ilişkili olan tek faktör, trombosit sayısı<100 000/mm3 (p:0.001) olarak belirlenmiş (tek değişkenli analizde). Cinsiyet, SDS mutasyonunun cinsi, tanı sırasında anemi ve/veya nötropeni varlığının , toplam sağkalım hızı ile herhangi bir ilişkisi saptanmamış.(3)

Hastalığın izlemi ve tedavisi

Bu hastalar, hematoloji, gastroenteroloji, klinik genetik, ortopedi, endokrinoloji, immünoloji, diş hekimliği, çocuk gelişimi, psikoloji, sosyal hizmetler uzmanları tarafından ortaklaşa izlenmelidir. Belirtiler, komplikasyonlara göre tedavi edilmelidir. Ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu için oral pankreas enzimleri ve yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) verilir. Sitopeni durumuna göre eritrosit, trombosit transfüzyonu yapılır. Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlarda ve mutlak nötrofil sayısı <500/mm3 olduğunda G-CSF (dikkatli olarak) kullanılmalıdır. Ciddi pansitopenide, MDS veya AML'de HKHN yapılır. AML'de HKHM öncesi köprü kemoterapi uygulanır. Ciddi asfiksiye neden olan torasik distrofi, ciddi eklem ve kosta anormallikleri için cerrahi girişim yapılır. Osteoporoz varsa tedavi edilir. Büyüme geriliği ve gecikmiş puberte için Pediatrik Endokrinoloji, bilişsel, davranışsal ve öğrenme ile ilgili komplikasyonlar için Çocuk Gelişimi, Psikiyatri Bölümleri tarafından izlenmelidirler. (**1).**

Bunun yanında, oral ülser, gingivit ve diş çürüğü sıklığının azaltılması için sık diş muayenesi yapılmalı; dental hijyen yoğun biçimde uygulanmalı (topikal florid tedavisi); kompleks dental işlemler sırasında G-CSF kullanılmalı; sitokinlerin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımında dikkatli olunmalı; HKHN'nde hazırlama rejimindeki bazı ilaçlar (siklofostamid ve busulfan gibi) kardiyak toksisite nedeni ile dikkatle kullanılmalıdır (**1)**

Tedavide umut verici ilaçlar

Ataluren [PTC124; 3-5-(2-florofenil)-(1,2,4)] ve *"ex-vivo* CRISPR)/Cas9 genom editing", üzerinde çalışılan ve umut veren ilaç ve uygulamalardandır (10)

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN)

Kemik iliği yetmezliği, MDS/akut lösemi-nin tek iyileştirici tedavisi HKHN'dir. AML'de HKHM öncesi köprü kemoterapi uygulanır; ancak uzun süreli tam remisyon güçlükle sağlanır; HKHN bundan sonra hemen yapılmalıdır.

Hastalarda önceden var olan beslenme yetersizliği, immün yetmezlik ve/veya SDS'nun kendisi nedeni ile HKHN'nin morbiditesi yüksektir. Hastalar, işlemden sonra enfeksiyon yönünden yakın izlenmelidirler. Beş yıllık olaysız yaşam %60±15 (**6**) olarak bildirilmiştir.

MDS nedeni ile HKHT yapılmış olan 1514 hasta incelendiğinde, genç erişkinlerin %4'ünün SDS geni (germline) için çift heterozigot olduğu ve aynı zamanda somatik TP53 mutasyonu taşıdığı ve prognozlarının kötü olduğu bildirilmiştir (**26).**

İşlem sonrasında kronik G-VHD, infertilite, immün sistemin yeniden yapılanmasında gecikme, erken menapoz, psikososyal sorunlar, pankreas enzimlerinde azalma (tripsinojen, izoamilaz) (hematopoetik doku dışında genotip aynı) görülebilir (**27).**

Kaynaklar

1. Nelson A, Myers K. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors. Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/
2. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. (8.baskı). Boston: Saunders Elsevier; 2015: 182-253.
3. Cesaro S, Pegoraro A, Sainati L et al. J Pediatr 2020; 219:196-201
4. Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann NY Acad Sci 2011; 1242: 40-55.
5. Myers KC, Bolyard AA, Otto B et al. Variable clinical presentation of Shwachman-Diamond Syndrome: Update from the North-American Shwachman-Diamond Syndrome Registry. J Pediatr 2014; 164 (4):866-870. (Amerikan serisi)
6. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond Syndrome. Haematologica 2012; 97 (9): 1312-1319 (Fransız)
7. Ikuse T, Kudo T,, Arai K et al. Shwachman-Diamond Syndrome: National survey and systemc review in Japan. Pediatrics International 2018; 60:719-726.
8. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, treatment and molecular pathology of Sfwachman-Diamond Syndrome. Hematol Oncol Clin N Am 2018; 32:687-700.
9. Dror Y, Freedman MH. Shwachman-Diamond syndrome: An inherited preleukemic bone marrow failure disorder with aberrant hematopoietic progenitors and faulty marrow microenvironment. Blood 1999; 94:3048-3054.
10. Bezzerri V, Cipolli M. Shwachman-Diamond Syndrome: Molecular mechanisms and current perspectives. Mol Diagn Therapy 2019; 23: 281-290
11. Lawal OS, Methur N, Eapi S et al. Liver and cardiac involvement in Shwachman-Diamond Syndrome: A literature review. Cureus 12(1):e6676.

12. Reif S, Arav-Boger R, Diamant S et al. Shwachman-Diamond Syndrome associated with autoimmune phenomena. Case Reports J Med 1999; 30: 259-65
13. Veopalumbo C, Campanozzi A, De Gregorio F et al. Shwachman-Diamond Syndrome with autoimmune-like liver disease and enteropathy mimicking celiac disease. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2015; 39, e1-4
14. Makitie O, Ellis L, Durie PR et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman–Diamond Syndrome and mutations in SBDS. Clin Genet 2004: 65: 101–112
15. Uc A, Fishman DS. Fishman, pancreatic disorders. Pediatr Clin North Am 2017; 64: 685-706.
16. Ritchie DS, Angus PW, Bhathal PS et al. Liver failure complicating non-alcoholic steatohepatitis following allogeneic bone marrow transplantation for Shwachman-Diamond Syndrome. Bone Marrow Transplantation 2002; 29: 931-933.
17. Camacho SM, McLoughlin L, Nowicki MJ. Cirrhosis complicating Shwachman-Diamond Syndrome: A case reportl. World J Clin Casrs 2019; 7(12):1456-1460
18. Bucciol G, Cassiman D, Roskams T et al. Liver transplantation for very severe hepatopulmonary syndrome due to vitamin-A-induced chronic liver disease in a patient with Shwachman-Diamond Syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13: 69
19) Toiviainen S, Durie PR, Numminen K et al. The natural hstory of Shwachman-Diamond Syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood. J Pediatr 2009; 155:807-811
20. Schaballie H, Renard M, Vermylen C et al. Misdiagnosis as asphyxiating thoracic dystrophy and CMV-associated haemophacytic lymphohistiocytosis in Shwachman-Diamond Syndrome. Eur J Pediatr 2013; 172: 613-622
21. Savilahti E, Rapola J. Frequent myocardial lesions in Shwachman-Diamond Syndrome. Eight fatal cases among 16 Finnish patients. Acta Paediatr Scand 1984; 73: 642-651
22. Barış Z, Özçay F, Olcay L et al. A case of Shwachman-Diamond Syndrome who presented with hypotonia. J Pediatr Genetics 2018; 7: 117-121.
23. Ryan TD, Jefferies JL, Chin C et al. Abnormal circumferential strain measured by echocardiography is present in patients with Shwachman-Diamond Syndrome despite normal shortening fraction. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1228
24. Smith OP, Hann IM, Chessells JM et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. Br J Haematol. 1996;94:279–84. PubMed PMID: 8759887.
25. Myers KC, Furutani E, Weller E et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman-Diamond Syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukema: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Haematol 2020;7:e238-246.
26. Lindsley RC, Saber W, Mar BG et al. Prognostic mutations in Myelodysplastic Syndrome after stem cell transplantation. N Eng J Med 2017; 376: 536-547.
27. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Blood 2017; 130: 2257-2264.

Edinsel Aplastik Anemide Yeni Neler Var?

Dr. Suar Çakı Kılıç
SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

Tanım

Aplastik anemi (AA) anormal infiltrasyon ve retikülin lif artışı olmadan hiposellüler kemik iliği ve pansitopeni ile seyreden idyopatik/idyosenkrazik veya kalıtsal kemik iliği yetersizliğidir. İlk kez 1888 yılında Dr. Paul Ehrlich tarafından tanımlanmış, 1904 yılında Dr. Anatole Chauffard tarafından aplastik anemi terimi kullanılmıştır. Yıllık insidansı milyonda 2-4'tür. Her yaş grubunda görülmekle birlikte genç erişkinlerde daha sıktır.

Etyoloji

Kalıtsal kemik iliği yetersizliği sendromları (KKİYS) genetik bozukluklar sonucunda oluşur. Hastanın hikaye, özgeçmiş, soygeçmiş, fizik muayene ve laboratuvar bulguları farklılıklar gösterir. (Bkz. Tablo 1) En sık Fanconi AA, Diskeratozis Konjenita, Diamond Blackfan sendromu görülür.

Tablo 1. Kalıtsal aplastik anemi bulguları

Hikaye	Büyüme-gelişme geriliği, sitopeni, kolay morarma, sık enfeksiyon öyküsü, malabsorbsiyon
Aile hikayesi	Aile üyelerinde sitopeni, MDS veya lösemi öyküsü Akciğer, meme, özefagus, baş-boyun kanserleri öyküsü Akciğer, karaciğer fibrozisi, erken osteoporoz Kalıtsal kemik iliği yetmezliğini düşündüren konjenital anomaliler
Fizik muayene	Boy kısalığı, konjenital anomaliler, morfolojik bozukluklar Anormal cilt pigmentasyonu, doğum lekeleri Tırnak, ekstremite (özellikle ön kol anomalileri) Böbrek, genitoüriner anomaliler Kardiyak anomaliler Göz anomalileri Yarık damak dudak Saç, tırnak anomalileri Gelişme geriliği
Laboratuvar	Çarpraz bağlayıcı ajanlarla maruziyet sonrası kromozom kırığında artma Lenfositlerde çok kısa telomer varlığı Makrositoz Fetal hemoglobinde artış

Edinsel aplastik anemide hematopoetik kök hücreler (HSPC) toksinler, ilaçlar, enfeksiyon etkenleri veya immünolojik nedenlere bağlı olarak zarar görür. (Bkz: Tablo 2) İmmunolojik nedenlere bağlı AA patofizyolojisinde esas neden sitotoksik T lenfositler tarafından salgılanan IF γ, TNF α ve IL2 dir. Bu sitokinler hücre siklusunu etkileyerek ve apopitozu indükleyerek hematopoezi baskılar. Sonuçta çevresel kanda sitopeni bulguları gelişir.

Tablo 2. Edinsel aplastik anemi nedenleri	
Enfeksiyonlar	Hepatit, EBV, CMV, Parvo, Mikobakteriyel enfeksiyonlar, HIV, HHV6, VZV, Adenovirus ….
Besinler	Bakır, B12, folik asit eksikliği
İlaçlar	*Toksik:* NSAID *İdiyosenkratik:* Antibiyotikler, antikonvulsanlar, sulfonamidler, altın tuzları, kloramfenikol…
Kimyasal maddeler	Benzen, insektisidler, Pestistler, solventler
Radyasyon	
Diğer nedenler	Gebelik, inflamatuar ve otoimmun hastalıklar (SLE vb), GVHD
İdiopatik	Immun aracılıklı AA

Tanı

Tam kan sayımında tek veya çok seride sitopeni vardır. Periferik yaymada eritrositler morfolojik olarak normaldir. Retikülosit sayısı %1'in altındadır. Bazen hafif bir makrositoz bulunabilir. Trombositlerin büyüklükleri genellikle normaldir. Agranülositoz ve monosit sayısında azalma vardır. Rölatif lenfositoz görülür. Tanıda en önemli tetkik kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir. Kemik iliğinde hücresellik azalmış, yağ hücreleri, stromal hücreler artmıştır. Nadiren hematopoetik adacıklara rastlanabilir. Ayırıcı tanıda Fanconi AA ayırımında DEB testi, PNH klonu varlığı, myelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliği ve genetik bulguları araştırılmalı, B12, folik asit düzeyleri, sitogenetik testler yapılmalıdır.

Hastalığın ağırlığının belirlenmesi

Takip ve tedavinin planlanabilmesi için AA ağırlığı belirlenmelidir. Bu amaçla kemik iliği hücreselliği ve periferik kandaki sitopenin derecesine göre oluşturulan Camitta kriterleri kullanılır. (Bkz: Tablo 3)

Tedavi

Edinsel aplastik anemide temel mekanizma kök hücrelerin immun sistem aracılığıyla yıkılmasıdır. Tedavi edilmemiş hastaların ortalama yaşam süreleri 3-6 aydır. Bu nedenle AA tanısının hızlı konulması ve uygun destek tedavisinin yapılması çok önemlidir. Temel tedavi immunuspresif tedavi (IST) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olmakla birlikte yeni tedaviler yaklaşım değişikliğine neden olmuştur. Çocuk hastalarda yeni transplant stratejileri ve destek tedavilerindeki gelişmeler nedeniyle HKHN hem ilk basamakta hem de refrakter hastalarda en önemli tedavi yöntemi olmuştur.

Destek tedaviler

AA tanısı konulan hastalarda destek tedaviler büyük önem taşır. Özellikle HKHN planlanan hastalarda alloimmunizasyon ve transfuzyonel demir yüklenme riski nedeniyle transfuzyon sınırları Hb<7 g/dl ve PLT<10 bin/mm3 olmalıdır. Transfuzyon ilişkili GVHD oluşumunu önlemek için kan ürünleri mutlaka ışınlanmalıdır. İnvazif mantar enfeksiyonu (özellikle aspergillus) riski nedeniyle ANC <500/mm3 olan hastalarda vorikonazol veya posakonazol proflaksisi uygulanmalıdır. Lenfopeni döneminde gelişme riski olan pnömosistis jirovici pnömonisini (PCP) önlemek için TMP-SMX verilmelidir. Nötrofil sayısının çok düşük olduğu dönemlerde gram negatif sepsis riskini önlemek için kinolon proflaksisi verilebilir, ANC değerleri normale geldiğinde kullanımı kesilmelidir. IST uygulanması sırasında rutin G-CSF kullanımının survi üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. G-CSF tedavisi IST sırasında nötrofil <500/mm3 olan hastalarda verilebilir, uzun dönem yüksek doz kullanımı klonal hematopez ve malign transformasyon riskini arttırabilir.[2] Ateşli nötropeni epizodları dışında kullanılması önerilmemektedir. Febril nötropeni gelişiminde hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gereklidir. İmmun aktivasyon yaratma olasılığı nedeniyle transplant sonrası dönem dışında aşılama önerilmemektedir.

Tablo 3. Camitta kriterleri[1]	
Sınıflama	***Tanım***
Orta/ağır olmayan AA	Kemik iliği hücreselliğinde azalma Periferik kanda sitopeni Ağır AA kriterlerini karşılamayan hastalar
Ağır AA	Kemik iliği hücreselliği <%25 ve Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin varlığı A.Nötrofil sayısı >500/mm^3 B.Trombosit sayısı<20bin/mm^3 C.Retikulosit sayısı<60000/mm^3
Çok ağır AA	Ağır aplastik anemi kriterlerine ek olarak Nötrofil sayısı<200/mm^3

Tedavi planlanması

Hastaların AA tablosunun ağırlığı, yaş, enfeksiyon durumu gibi faktörler tedavi seçiminde önem taşır.

- <40 yaş ve HLA tam uyumlu kardeşi varsa ilk seçenek allojenik HKHN
- <40 yaş ve HLA tam uyumlu kardeşi yoksa immunuspresif tedavi (IST) (hATG/CSA+/- eltrombopag)
- >40 yaş hastalarda IST (hATG/CSA+/- eltrombopag)
- Tedaviye dirençli hastalarda kardeş dışı akraba donor, akraba dışı donor veya haploidentik transplant yapılmaldır.

Transplantasyon

Aile içi veya aile dışı donorden nakil yapılabilir. [3]

1. Aile içi donor: SAA olgularında 1970 yılından 1990 yıllarına kadar çok sayıda hastaya aile içi donorden transplant yapılmıştır. Bu dönemde en önemli problem graft rejeksiyonudur. Günümüzde hastaların kısa sürede transplanta yönlendirilmesi, gereksiz transfüzyonlardan kaçınılması, kan ürünlerinde yaşanan immunite sorunun azalması, daha etkili hazırlık rejimleri nedeniyle nakil başarısı artmıştır. Uluslararası transplant merkezleri sonuçlarına göre 5 yıllık survi oranları 1991-2004 yılları arasında <20 yaş %82, 20-40 yaş %72, >40 yaş %50 olarak bulunmuştur. Çocuk hastalarda tam uyumlu kardeş (MSD) kaynaklı transplantlarda ise uzun dönem survi %80 civarındadır. Seattle deneyiminde MSD ve hazırlık rejiminde radyoterapi verilmeyen çocuklarda büyüme ve gelişmenin sağlandığı, fertilitenin korunduğu görülmüştür.

Çocuk hastalarda ilk tercih HKHN olmalıdır. Aynı grubun çalışmasında >40 yaş hastalarda uzun dönem survi %60 olarak bulunmuştur. İleri yaşlarda transplant sonrası GVHD oranında, morbidite ve mortalitedeki artış nedeniyle >40 yaş olgularda HKHN ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir ve bu hastalarda ilk basamak IST olmalıdır.

Kök hücre kaynağı: SAA olgularında kemik iliği (KI) kaynaklı nakil başarısı daha yüksek olması nedeniyle kök hücre kaynağı olarak KI kullanılmalıdır. Bir çalışmada 20 yaş altındaki hastalarda kronik GVHD oranı periferik kök hücre (PKH) kaynaklı nakillerde %27 oranında görülürken KI kaynaklı nakillerde %12 oranındadır. Akraba dışı nakillerde de (MUD) PKH kaynaklı kök hücre kullanıldığında GVHD oranı yüksektir.

Graft yetersizliği, GVHD riski: Aile içi donörlerden yapılan transplantasyonlarda primer graft yetersizliği riski eski çalışmalarda > %30 iken günümüzde >%10 olarak bulunmuştur. [4,5] Akut ve kronik GVHD önlenmesi için tek başına siklosporin (CsA) kullanılması yerine Metotreksat (MTX) +CsA proflaksi rejiminin kullanılmasının daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Mikofenolat mofetil (MMF) kullanılan vakalarda GVHD insidansı düşük, nötrofil engraftmanın daha kısa sürede geliştiği gösterilmiştir. Takrolimus (Tac) kullanımıyla da CsA benzeri etki görülmüştür. Transplant sonrası 6 ay immunuspresif kullanımı, ardından yavaş olarak kesilmesinin hem GVHD önlediği hem de sekonder graft yetmezliği ve aplazi gelişiminin önüne geçtiği gösterilmiştir. [6]

2. Aile dışı donor: Günümüzde MUD kaynaklı nakillerde de sonuçlar giderek iyileşmektedir. Güncel çalışmalarda graft yetmezliği insidansı %10, GVHD %30-%40, 5 yıllık survi %42-%49 oranındadır. MUD transplantların sonuçlarını değerlendirmek için daha fazla randomize ve prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Genç hastalarda iyi uyumlu MUD donor varlığında IST'den önce transplant düşünülmelidir. Donorü olamayan genç hastalarda bir kür IST sonrasında tedavi yanıtsızlığı ve önceki transplantasyonda rejeksiyon olan durumlarda haploidentik nakil planlanabilir. [7]

Nakil sonrası izlem ve geç yan etkiler: Hastaların transplant sonrası 1 yıl transplantasyon kliniğinde izlenmesi gereklidir. PCP ve antiviral proflaksi devam etmelidir. İmmun sistemi düzelenhastanın aşılanması planlanmalıdır. Rutin olarak endokrin ve sekonder kanser gelişimi açısından sistematik değerlendirme gerekir. Cy içeren rejimlerle hazırlık yapılan hastaların TBI içeren rejimlere göre uzun dönemde sonuçlarının daha iyidir. IST verilen hastaların aksine transplant sonrası lösemi/MDS riski çok düşüktür. TBI bazlı rejimler kullanılan ve kronik GVHD olan hastalarda solid malignite riskinin artması nedeniyle bu açıdan da takip edilmelidir.

IMMUNSUPRESİF TEDAVİ (IST): Ağır ve çok ağır AA tanısı konulan HKHN donorü olmayan hastalarda antitimosit globin (at kaynaklı) ve siklosporin tedavisinden oluşan IST temel tedavi yöntemidir. Serum hastalığının önlenebilmesi için kısa süreli steroid kullanılmalıdır. At kaynaklı (hATG) kullanımı önerilir. CsA genellikle hATG ile birlikte tedaviye eklenir. Karaciğer veya böbrek disfonksiyonu ve hipertansiyonu olan hastalarda ATG infuzyonu tamamlandıktan sonra tedaviye CsA eklenebilir. Tedavide CsA'nın erken kesilmesi ile relaps riski artar. CsA erken kesilen hastalarda relaps oranı %7,6'dan %60'a çıkmıştır. Çocuklarda toplam 24 ay CsA kullanılması önerilir. [8,9] Tavşan kaynaklı ATG (rATG) kullanımında cevap oranı (rATG %36, hATG %65) düşüktür. PIGA, BCOR, BCOR1 mutasyonu olanlarda IST'ye yanıt vardır ve hastalık seyri daha iyidir. DNTMT3A, ASXL1, TP53, RUNX1, JAK2, JAK3 ve CSMD1 mutasyonu olanlarda klonal dönüşüme artmış eğilim ve daha kötü prognoz görülebilir. IST yanıtının değerlendirilmesi için 3-6 ay beklenmelidir.

IST protokolü: *(10)*

- hATG (Atgam): 40 mg/kg/gün IV (min 6 saat, 12-18 saatlik infuzyon), 4 gün
- CsA: 5 mg/kg/gün PO (hedef düzey:150-250 ng/ml), 5. Günden itibaren, 1 yıla kadar devam edilmesi yavaş azaltılarak (aylık %5-10 doz düşülerek) 2 yıla kadar kullanılmalı
- Metilprednizolon: 1-2 mg/kg/gün 1-5. Gün, hATG 'den 30 dk önce 30 dk IV 1 mg/kg /gün PO 6-14. Gün

Azaltılarak 14 gün sonra kesilmelidir.

- G-CSF (lenograstim/filgrastim): 5 µg/kg SC/IV (ilk 30 gün sürekli) ilerleyen günlerde ateşli nötropeni dönemlerinde önerilir.

Eltrombopag (EPAG): Trombopoetin benzeri eltrombopag (EPAG) 2012 yılından itibaren uygulamaya girmiştir. Etkisini HSPC kök hücre yüzeyinde bulunan trombopoetin reseptörünü (cMPL reseptörü) uyararak gösterir. Megakaryosit proliferasyonu ve maturasyonunun artması dışında kök hücre ve progenitörlerinin sayısını arttırır. EPAG ilk basamak tedavi olarak uygulandığı 43 hastalık ilk çalışmada 50 mg/gün olarak başlanmış iki haftada bir arttırılarak 150 mg'a çıkılmış ve toplam 16 hafta kullanılmıştır. İyi cevap 150 mg/gün dozunda alınmıştır. İlaç kullanımı sırasında hasta aç olmalı ve diğer ilaçlarla etkileşime dikkat edilmelidir. Tedaviye cevap alınan hastalarda 6 ay kullanılmalıdır. HSPC uyarılması nedeniyle klonalite ve malign transformasyon riski vardır. Myelofibrozis gelişebilmesi nedeniyle 3-6 ay aralıklarla kemik iliği aspirasyon ve biyopsi kontrolü önerilir, monosomi 7 varlığı takip edilmelidir [11] Bazı çalışmalarda sitogenetik değişiklikler ve klonal değişim standart IST ile benzerdir. [12] EPAG tedavisinin ATG ve CsA tedavisine 1. Gün itibariyle eklendiği bir çalışmada 3. Ve 6. Aydaki cevap oranı %80-%85, tam remisyon oranı %28-34 olarak bulunmuştur, nötrofil ve trombosit düzelmesi daha hızlı olduğu görülmüştür.

Tedaviye dirençli/relaps hastalar: MDS, AML, PNH tanıları dışlanmalıdır. MUD donor varsa nakil yapılmalıdır. Hastanın MUD donorü yoksa ve klinik olarak 2. IST sonuçlarını bekleyemeyecek durumdaysa haploidentik nakil yapılabilir. İkinci kür tedavide hATG yerine rATG kullanıması alerjik reaksiyon riskini azaltır. CsA yerine Tac önerilir. İkinci kür IST 'de cevap oranı %30 civarındadır. Klonal hastalık gelişim riski artar. [10]

2. kür IST protokolü: (10)

- rATG (Thymoglobin®-Human tymocyte) 2,5 mg/kg/doz IV (6 saat), 5 gün
- rATG (Grafalon®-Human leukemia cell line) 10 mg/kg/gün (1-3 gün)
- Prednisolon 1 mg/kg/Doz 2x1, PO, 7 gün (rATG den 3 saat önce başlanır. Yavaş azaltılarak 3 haftada kesilir)
- CsA: rATG tedavisinin 3. Gününde başlanır. Hedef düzey 150-200 mcg/L
- Tac: CsA yerine kullanılabilir. 2x0,1 mg/kg/doz, rATG'nin 3. Günü başlanır. Hedef düzey 8-12 mcg/L

Tedaviye cevap kriterleri: (13)

- Trombosit cevabı: PLT değeri >20 bin/mm3 ya da en az 8 hafta hastanın trombosit ihtiyacının olmaması
- Eritroid seri cevabı: Hb değerinin >1,5 g/dl yükselmesi ya da 8 hafta içinde eritrosit transfüzyon ihtiyacının 4 üniteden daha az olması
- Lökosit cevabı: Absolu nötrofil sayısında %100 artış ya da nötrofil sayısının >500/mm3 olması
- Çok iyi cevap: PLT >50 bin/mm3, Hb>10 g/dl, ANC>1000/mm3 (>8 hafta) ve transfüzyon desteğinin gerekmemesi
- Kısmi cevap: Absolu nötrofil sayısı >500/mm3 ve PLT>20 bin/mm3 ± transfuzyon bağımlılığı
- Cevapsız: SAA kriterlerinin devam etmesi ve transfüzyon bağımlılığı
- Relaps: İlk tedaviye yanıt veren hastada SAA kriterlerinin tekrar ortaya çıkması

Alternatif ilk seçenek tedaviler:

- MMF, sirolimus ve alemtuzumab ile yapılan çalışmalarda iyi cevap, relaps ya da klonal değişiklik gelişiminde azalma görülmemiştir.
- Tac: CsA alternatifi olarak kullanılabilir. Yan etkileri CsA'ya göre daha düşük olmakla birlikte tedavide belirgin üstünlüğü gösterilmemiştir.
- Yüksek doz siklofosfamid tedavisi (Cy): HKHN yapılmayan olgularda ilk seçenek tedavi olarak denenmiştir. Uzun süreli nötropeni gelişmiştir ve kullanılmamaktadır

Orta ve ağır olmayan AA: Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları ya da düşük evreli MDS ile ayırmak zordur. Spontan iyileşme veya SAA dönüşümü görülür. Çocuklarda MDS veya lösemi gelişen hastalarda tanı anında sitogenetik bulgular genellikle normal değildir. Destek tedavi ile takip edilmelidir. Ağır olmayan AA tanısıyla izlenen hastada transfüzyon bağımlılığı gibi bulgular geliştiğinde ilk seçenek IST önerilir.

Sonuç: AA tanısı mümkün olan en kısa sürede konulmalıdır. Çocukluk çağındaki hastalarda ilk tedavi şekli HKHN olmalıdır. Aile içi donorü olmayan olgularda hastanın klinik bulguları gözönüne alınarak erken dönemde aile dışı donorden transplant kararı da verilebilir. Haploidentik nakil seçeneği bu olgularda önümüzdeki yıllarda daha ön plana çıkabilir. Donorü olmayan hastalarda IST (güncel çalışmalarda EPAG ile birlikte) sonuçları yüz güldürücüdür fakat klonalite eğilimi açısından yakın takip gereklidir. Hastalarda transfüzyon stratejilerinin değişmesi ve başarılı destek bakım uygulamaları nedeniyle prognoz eskiye oranla daha iyidir.

Kaynaklar

1. Helge D, et al. Acquired aplastic anemia in children. Pediatr Clin North Am. 2013 December; 60 (6):1311-1336
2. Ohara A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. Blood. 1997; 90:1009– 1013.
3. Scheinberg P, et al. How I treat acquired aplastic anemia. Blood , 2012 August; 120 (6): 1185-1196
4. Armand P, et al. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13:505–516
5. Kahl C, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a longterm follow-up. Br J Haematol. 2005; 130:747–751.
6. Lawler M, et al. Serial chimerism analyses indicate that mixed haemopoietic chimerism influences the probability of graft rejection and disease recurrence following allogeneic stem cell transplantation (SCT) for severe aplastic anaemia (SAA): indication for routine assessment of chimerism post SCT for SAA. Br J Haematol. 2009; 144:933–945
7. George G, et al. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. Blood advences, 2018 August; 2(15): 2020-2025
8. Samarasinghe S,et al. How I manage aplastic anaemia in children. Br J Haematol. 2012; 157:26–40.
9. Dufour C, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2013; 48:174–177.
10. Korthof ET, et al. Management of acquired aplastic anemia in children. Bone marrow transplantation; 2013, 48: 191-195
11. Winkler T, et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. Blood (2019) 133 (24): 2575–2585.
12. Townsley DM, et al.LBA-2 eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia accelerates count recovery and increases response rates. Blood. 2015;126

İmmun Checkpoint İnhibitörlerine Bağlı İmmün Aracılı Komplikasyonlar

Dr. Pervin Topçuoğlu
Ankara Üniversitesi, Ankara

İmmün Check-Point (İCP) inhibitörleri immün hücreler ve tümör hücreleri arasındaki düzenleyiciler ile etkileşen monoklonal antikorlardır. Günümüzde klinik pratikte kanser tedavisinde kullanılan bu grupta yer alan monoklonal antikorlar: Sitotoksik T lenfosite eşlik eden protein-4 (CTLA-4=Cytotoxic T lymphocyte associated protein-4) hücre ligandı, programlanmış ölüm protein-1 (PD-1: Programmed Death-1) veya onun ligandını (PD-L1) hedefleyen monoklonal antikorlar.

İCP molekülleri tümör hücrelerin immün kaçışına yol açarlar. Bunların inhibitörleri de: CTLA-4 aktive T hücreler ve esasen Treg hücrelerinde ifade edilir. T hücrelerinin aktive olması ile bu hücreler CTLA-4 ifadesini uyarır. Antijen sunan hücrelerde CTLA-4 ile CD80/86 bağlanır ve ko-inhibitör sinyal T hücre içine geçer. Sonuçta T hücreler aracılı immün yanıt baskılanır. Bu nedenle CTLA-4 inhibitörleri tümör hücrelerine karşı gelişmiş immün yanıtın baskılanmasını engeller. Buna ilaveten, tümör mikroçevresinde yer alan Treg'lerin sayısını da azaltırlar.

Diğer ko-inhibitör sinyal antijen sunan hücrelerde yer alan PD-L1 veya PD-L2 ye periferik T hücrelerde PD-1 in bağlanması sonucu gelişir. PD-1 ifadesi periferal T hücreler ve B hücrelerin aktivasyonu ile uyarılır. Bir immün yanıtı takiben hemen hemen tüm immün kompetan hücreler PD-L1 ifadesini uyarır. Birçok kanser hücresi yüzeyinde PD-L1 ifade eder. İmmün hücrelerdeki PD-1 tümör hücresi üzerindeki PD-L1'e bağlanınca aktive T hücrelerin tümör hücrelerini tanıma kabiliyeti bozulur. PD-1 veya PD-L1 e karşı antikor kullanımı, immün yanıtın negatif düzenlenmesinin kilidi açılır.

CP İnhibitörlerinin İmmün aracılı komplikasyonları

CP inhibitörlerinin kullanımı sitotoksik T hücreler aracılığı ile tümör hücresinin yıkılmasına neden olur. Günümüzde bu tedavi yöntemi birçok kanserin tedavisinde artık aktif olarak yaygın kullanılmaktadır. CP inhitörlerinin oluşturduğu immün sistemdeki dengesizlik birçok otoimmün sorunun da gelişmesine yol açmaktadır.

Genellikle immün aracılı komplikasyonlar grade-I-II düzeyinde bildirilmektedir ve esasen etkilenen organlar sıklıkla deri ve gastrointestinal sistemdir. İmmün aracılı komplikasyonlar tedavinin genellikle 3-6.ayında gelişir, bazen bu süre bir yıla kadar uzayabilir.

İmmün aracılı komplikasyonlar kullanılan CP inhibitörü tipi ve dozuna göre değişir. Hatta kombine kullanımlarında yan etki sıklığı ve şiddeti artar.

İmmün Aracılı Komplikasyonların Klinik Görünümü ve Yaklaşım

En sık yan etki deri ve gastrointestinal (Gİ) sistem üzerinedir. Ancak diğer organlarda da immünolojik yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu komplikasyonları organ ve dokulara göre aşağıda ayrıntılı bahsedilmektedir.

Deri ve mukoza:

En sık bildirilen özellikle melanoma tedavisi esnasında vitiligodur. Diğer dermatolojik yan etkiler raş/eritemdir. Nadiren de Steven-Johnson Sendromuna yol açabilir. Genellikle

antipüritik ve topikal steroidler ile tedavi edilirler. Eğer grade III-IV ise dermatolojik hasarın histolojik olarak sınıflayabilmek için biyopsi yapılması ve tedavide sistemik steroid verilmesi gerekir.

Hastaların yaklaşık %5 inde ağız kuruluğu gelişir. Bu durumda ilk önce oral candidazisi dışlamak gerekir. Eşlik edebilecek bir Sjögren sendromunu da dışlamak için ANA ve SSA/SSB bakılmalıdır. Tedavide genellikle topikal tedaviler önerilir.

Gastrointestinal Bozukluklar

En sıklıkla görülen yan etki ishaldir. CTLA-4 inhibitörleri PD1 ve PD-L1 inhibitörlerinden daha sık ishale yol açar. Sıklığı %40 dır ve %10 vakada şiddetli ishal gelişebilir. Crohn hastalığına benzer mukozal eritem ve ülserasyonlar ile kolite yol açabilirler. Histolojik olarak kriptlerde lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu, kript abse ve granülomlar gelişebilir. Öncelikle enfeksiyöz bir patolojiyi dışlamak gerekir. Üst ve alt GİS endoskopi ve bilgisayarlı tomografi yapılması şiddeti ve yaygınlığını belirlemede önemlidir. Grade I-II olgularda budesonid, ciddi olgularda sistemik steroid verilmelidir. Eğer sistemik steroide 3 gün içinde yanıt yok ise anti-TNF kullanılması önerilmektedir.

Endokrin Bozukluklar

Genellikle %5-10 arasında bildirilmektedir. En çok tiroid bezini etkilemektedir. Sıklıkla hipotroidizm, daha az sıklıkta hipertroidizme yol açabilmektedir. Hipotroidizm gelişenlerde hormon replasman tedavisi gerekebilmektedir. Hipertroidizmde semptomatik tedavi önerilmektedir. Hipertroidizm genellikle kendiliğinden düzelmekte ardından hipotroidizm gelişebilmektedir.

Hastalarda CP inhibitörleri hipofizitis yapabilir. Buna bağlı hipofizden salınan hormonlarda azalma olabilmektedir. Genellikle başağrısı, halsizlik, kas güçsüzlüğü, konstipasyon, kilo kaybı, anoreksi ve bulantı yakınmasına yol açmaktadır. Spesifik hormonal eksikliklere bağlı yakınmalarda olabilmektedir. Örneğin; gonodotropinlerin eksikliğine bağlı kilo alma, konstipasyon, bradikardi, dikkat veya kognitif fonksiyonlarda azalma, erektil disfonksiyon veya amenore; ACTH eksikliğine bağlı ortostatik hipotansiyon ve hipoglisemi gibi. En sık santral hipotroidizm gelişebilmektedir.

Daha az sıklıkla adrenalitis gelişebilir. Hastalarda asteni, halsizlik, anorkesi, bulantı-kusma, ateş, koma, hipotansiyon, hipoglisemi ve eozinofili görülebilir.

Nadiren de olsa insülin gerektiren diyabetes mellitusa neden olabilirler. Olgu raporları olarak pankreatitis bildirilmektedir.

Karaciğer Bozuklukları

Açıklanamayan karaciğer ALT veya AST yüksekliğinde immün aracılı hepatitis akla gelmelidir. Sıklığı genellikle %5'den azdır. Genellikle semptomsuzdurlar. Diğer viral etiyolojiler dışlanmalıdır. Tedavide kortikosteroidler önerilir. Steroid dirençli olgularda azothiopürin veya mycofenolate mofetil kullanılabilir.

Akciğer Bozuklukları

İmmün aracılı pnömonitis %5-10 arasında gelişir. Kuru öksürük, nefes darlığı ve akciğer alt bazallerde ince raller varsa akla gelmelidir. Şüpheli olgularda akciğer tomografisi ve CO diffüzyon testi yararlı olabilir. Tomografide kum saati görünümü ve/veya özellikle alt loblarda yaygın nodüler infiltratlar görülür. Öncelikle enfeksiyöz etiyolojiler dışlandıktan sonra bu tanı konur. Tedavide sistemik steroidler kullanılır. Ancak yanıt vermezse infliximab, mycofenolate mofetil, siklofasfamid gibi immünsupresifler düşünülmelidir.

Göz ve nörolojik komplikasyonlar

Çok az olguda episklerit, konjuntivit, üveit ve orbital enflamasyon bildirilmektedir. Guillain Barre sendromu, aseptik veya leptomeningeal ansefalopati sendromu, enflamatuvar enterik nöropati veya transvers miyelitis özellikle CTLA-4 blokajı sonrası bildirilmektedir.

Poliartrit

Poliartrit veya artralji CP inhibitörleri kullanılan hastaların %5' inde bildirilir. Çok az olguda lupus eritematozus veya polimiyaljica romatika/dev hücreli arteritis raporlanmıştır. Otoantikorlar, ANA ve anti-CCP pozitifliği saptanabilir.

Hematolojik Bozukluklar

Solid tümörlerde CP inhibitörleri kullanımında nadiren sitopeniler gelişir iken, lenfomalarda sıklıkla sitopeni görülebilir. Sıklıkla görülen immün aracılı komplikasyonlar saf eritroid seri aplazisi, otoimmun nötropeni veya pansitopenidir.

Diğer

Kronik yorgunluk sendromuna yol açabilirler. Nadiren interstisyel nefrit, glomeruler nefrit veya lupus benzeri nefrite yol açabilirler. Yine çok az sıklıkta miyokardit, kardiyomiyopati, kardiyak fibrozis ve aritmilere gelişebilir.

Graft versus Host Hastalığı

CP inhibitörlerinin uzun süren immünolojik yan etkileri nedeni ile allojeneik hematopoetik kök hücre nakli öncesi ve sonrası kullanımları da graft versus host hastalığı gelişme riskini artırmaktadır.

İmmun Aracılı Komplikasyonların Gelişim Mekanizması

İmmun aracılı komplikasyonların gelişiminde çalışmalar göstermektedir ki: T hücre aracılı mekanizmalar, B hücre aracılı etkiler, dokularda özellikle pituiter bezde CTLA-4 ifadesi, enflamasyon ve sitokin aracılı mekanizmalar ve bağırsak mikrobiatası patogenezde rol oynayabilmektedir.

T hücre aracılı mekanizmalar: Tedavi ile T hücre çeşitliliğinde artış, tümör hücresi ve enflamatuvar dokudaki ortak antijenler, Treg ve T effektör hücreler arasında dengesizlik patogenezde yer alabilmektedir. B hücreler aracılı ile ilgili mekanizma ise; B hücrelerinin doğrudan aktivasyonu ve bazı olgularda otoantikorların saptanması da immün komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Tedavi ve Yaklaşım

CP inhibitörlerinin komplikasyonları ve tedavi yaklaşımı ile ilgili yayımlanmış kılavuzlar yer almaktadır. Komplikasyonun geliştiği organ ve doku ve de şiddeti ile ilgili yaklaşımlardan kaynaklarda yer alan bu kılavuzlardan yararlanabilirsiniz.

Kaynaklar

1- Nirschl CJ&Drake CG. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy Clin Cancer Res; 19(18); 4917–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1972

2- Palmieri DJ& Carlino MS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity Current Oncology Reports (2018) 20:72 doi: 10.1007/s11912-018-0718-6.

3- Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Wu Y, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Clin Endocrinol (Oxf) . 2016 Sep;85(3):331-9. doi: 10.1111/cen.13063.

4- Albarel F, Castinetti F, Brue T. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Immune check point inhibitors-induced hypophysitis. Eur J Endocrinol . 2019 Sep 1;181(3):R107-R118. doi: 10.1530/EJE-19-0169.

5- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. Front Pharmacol . 2017 Feb 8;8:49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049.

6- Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant . 2019 Jan;25(1):94-99.

7- J Marin-Acevedo JA, Chirila RM, Dronca RS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities. Mayo Clin Proc . 2019 Jul;94(7):1321-1329. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.012.

8- Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017 Nov 21;5(1):95.doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.

Sitokin Salınım Sendromu

Dr. Koray Yalçın
Medical Park Göztepe Hastanesi, İstanbul

Sitokin salınım sendromu son yıllarda neredeyse tamamen immünoterapiye bağlı bir komplikasyon olarak anılsa da, immünoterapi dışında farklı tedavilerle birlikte görülebilecek olan bu sendromun tanımlanması daha eskiye dayanmaktadır. Sitokin salınım sendromu ilk olarak 1989 yılında Chatenoud[1] tarafından, OKT-3 isimli bir anti-T hücre monoklonal antikorunun kullanımına bağlı ortaya çıkan sistemik klinik reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Chatenoud ve arkadaşları[2] bir yıl sonra bu sendromu sistemik sitokin salınımı olarak tanımlamış ve steroid tedavisiyle yanıt alınabildiğini bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda sırasıyla rituximab, ATG, lenalidomide, brentixumab, nivolumab tedavileri ve haploidentik kemik iliği nakli sonrası sitokin salınım sendromu bildirilmiştir.[3] Bu tedavilerin yanı sıra çağımızın en büyük iki pandemi etkeni olan influenza ve coronavirüs enfeksiyonlarından sonra da sitokin salınım sendromu gelişebildiği bilinmektedir.[4, 5]

Günümüzde sitokin salınım sendromunu gündeme taşıyan ise immünoterapi alanındaki gelişmeler olmuştur. Özellikle CAR-T hücre tedavilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte sitokin salınım sendromu en sık gözlenen yan etki olarak öne çıkmıştır. Farklı hastalıklarda uygulanan farklı yapıda CAR-T hücre tedavileri sonrası %73-93 arasında değişen oranlarda sitokin salınım sendromu görüldüğü tespit edilmiştir. (Tablo) Farklı bir immünoterapi ürünü olan CAR-NK92 tedavisi sonrası da sitokin salınım sendromu geliştiği bildirilmiştir[6] ve yine son yıllarda B hücreli akut lenfoblastik lösemide önemli bir tedavi seçeneği haline gelen blinatumomab tedavisi sonrası da %4,9 oranında sitokin salınım sendromu izlendiği gösterilmiştir.[7] Amerikan Transplantasyon ve Hücresel Tedaviler (ASCT) Derneği 2019 yılında yayınladığı uzlaşı raporunda sitokin salınım sendromunu "'İmmünoterapi sonrası endojen ya da infüze edilmiş T hücre ve/veya farklı immün efektör hücrelerin aktivasyonu sonucu oluşan suprafizyolojik yanıt" olarak tanımlamıştır.[8] Bu tanıma göre yüksek ateş sitokin salınım sendromu için mutlak kriter olarak tarif edilmiş ve semptomların ilerleyici olabileceği, hipotansiyon, hipoki ve sonunda uç organ hasarına kadar gidebileceği belirtilmiştir.

Her ne kadar sitokin salınım sendromu immünoterapi başta olmak üzere monoklonal antikor tedavileri, kemoterapi ve enfeksiyonlar gibi farklı tetikleyicilerle ortaya çıksa da patofizyolojisini oluşturan ortak mekanizma aktifleşmiş T hücreler ya da tedavi sonucunda parçalanmış hedef hücrelerden salınan IFN-gama ve TNF-alfanın makrofajları aktifleştirmesi ve aktifleşen makrofajlardan salınan başlıca IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin özellikle endotel sistem üzerinde oluşturduğu hasar sonucu ortaya çıkan multisistemik sendromdur.[9] (Resim) Ortaya çıkan bu sitokin fırtınasının merkezinde duran sitokinin IL-6 olduğu belirlenmiştir ve tedavi de bu yönde şekillendirilmektedir. Son yapılan çalışmalar ise aktifleşmiş makrofajalrdan salınan IL-1'in IL-6 salınımını önceleyip tetiklediği ayrıca sitokin salınımının nörotoksik etkilerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir.[10]

Sitokin salınım sendromu genel olarak CAR-T hücre infüzyonu sonrası ilk 21 günde ortaya çıkar. Medyan görülme zamanı kullanılan ürüne ve tedavi edilen hastalığa bağlı olarak 2-9 gün arasında değişmektedir. Multisistemik etki gösterir ve başlangıçta görülen yüksek ateş sonrası başlıca kardiyovasküler, pulmoner ve gatrointestinal sistem bulgularıyla kendini belli eder.[9]

Sitokin salınım sendromunun tanısı tümüyle kliniğe dayalıdır. Sitokin düzeyleri ya da başka laboratuvar parametrelerle tanı konulamaz. Klinik bulgulara göre hızlı davranılmalı ve tedaviye başlanmalıdır ancak tedavi sıralamasında üst basamağa geçerken iyi düşünülmelidir. Tocilizumab ile yanıt alınamayan olgularda ikinci basamak tedaviyi oluşturan steroid kullanımının immünoterapi etkinliğini azaltabileceğine dair güçlü verilerin olması steroid kullanmadan önce bir kez daha düşünülmesini gerekli kılmaktadır. Sitokin salınım sendromunun laboratuvar takibinde kullanılmak üzere üstünde uzlaşılan belli bir parametre henüz yoktur. En çok kabul gören C-reaktif protein (CRP) bu sendroma özgü bir parametre olmadığı gibi, 12 saat gibi ciddi bir aradan sonra yükselmeye başlaması özellikle hızlı olunması gereken ilk dönemelerde kullanımını kısıtlamaktadır.[8]

Sepsis, sitokin salınım sendromuyla ayırıcı tanıya giren en önemli durumdur. İmmünoterapi uygulanan hastaların genel olarak immünsüprese olmaları ve dolayısıyla enfeksiyona eğilimlerinin artmış olması bu iki durumun ayırt edilmesini kritik hale getirmektedir. Maalesef halen ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek kesin bir bulgu ya da laboratuvar parametre yoktur. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda sitokin salınım sendromundan şüphelenildiğinde mutlaka sepsise yönelik antibiyoterapi de eş zamanlı olarak başlanmalıdır. Sitokin salınım sendromu ile enfeksiyon ilişkisi ayrıcı tanının ötesinde özellikle ağır sitokin salınım sendromu geçirmiş olgularda belirgin şekilde artan enfeksiyon insidansı ile de kendini göstermektedir.[11]

Sitokin salınım sendromunun ciddiyetini gösteren klinik evrelemede farklı skalalar kullanılmaktadır. Bu skalalar arasında çok belirgin farklılıklar olmasa da CAR-T hücre etkinliğini gösteren çeştli çalışmalarda birbirinden farklı skalalaların kullanılması yan etkilerin karşılaştırmalı olarak değerlendirilebilmesinde önemli bir kısıtlılık yaratmaktadır. Hipoksi ve hipotansiyon tüm skalalarda evreyi belirleyen en önemli parametre olarak göze çarpmaktadır. Buradan yola çıkarak ASTCT son güncellemesinde bugüne kadarki en sadeleştirilmiş evreleme sistemini oluşturmuştur.[8] Çalışmalarda kullanılan evreleme sistemlerine göre ağır sitokin salınım sendromu evre 3 ve üzeri olarak kabul görmektedir. Farklı hastalıklarda uygulanan farklı CAR-T hücre ürünleriyle %8-46 arasında değişen oranlarda ağır sitokin salınım sendromu tespit edilmiştir. (Tablo)

Sitokin salınım sendromunun ortaya çıkmasını ve görülme sıklığını etkileyen birçok faktör belirlenmiştir. Bu faktörler içerisinden tedavi öncesi hastalık yükünün fazla olması, uygulanan CAR-T dozunun yüksek olması ve tedavi öncesi hastanın trombosit sayısının düşük olması farklı çalışmalarla doğrulanmış ve genel kabul görmüş parametrelerdir. Bunların yanı sıra CAR-T yapısında bulunan farklı kostimülatörlerin etkisi, tedavi öncesi uygulanan lenfodeplesyon rejiminin türü ve çocuklarda sitokin salınımının daha sık görüldüğüne dair gözlemler henüz net olarak doğrulanmamıştır. Biz kendi pratiğimizde, özellike doza bağlı sitokin salınım sendromunu önlemek için bölünmüş doz uygulamasını kullanıyoruz. Hasta sayımız kısıtlı olsa da ağır sitokin salınım sendromu görmüyor olmamızı bu doz uygulamasına borçlu olduğumuzu düşünüyoruz.

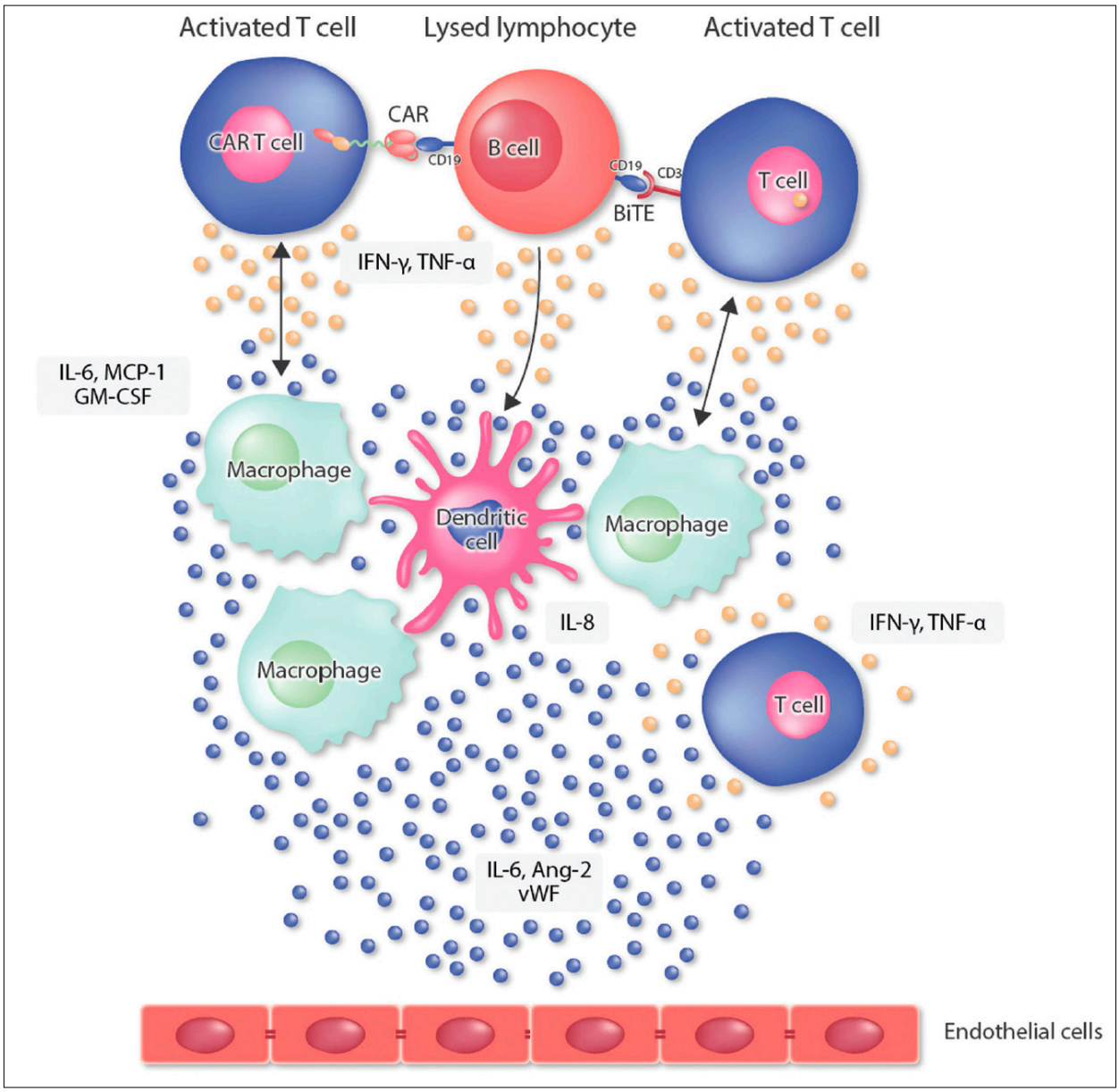
Sitokin salınım sendromu, CAR-T hücre tedavisiyle öylesine özdeşleşmiştir ki, FDA tarafından 30 Ağustos 2017 tarihinde ilk CAR-T hücre tedavi ürününe kullanım onayı verilirken en yaygın yan etkisi olan sitokin sendromunun tedavisinde etkinliği gösterilen bir IL-6 reseptör monoklonal antikoru olan tocilizumab için de eş zamanlı onay verilmiştir. Tocilizumab, evre 2 ve üzeri sitokin salınım sendromunda kullanılması önerilen ve kullanıldığı takdirde T hücre fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği gösterilmiş bir ajandır.[12] Tocilizumab en az 8 saat arayla tekrarlayan dozlarda uygulanabilir. Ancak santral sinir sistemine geçmediğinden nörotoksisite durumunda faydasız kalabilir. Tocilizumaba yanıt alınamayan durumlarda steroid kullanılabilir. Ayrıca nörotoksisite ve sitokin salınım sendromuna bağı gelişen makrofaj aktivasyn sendromunda da steroid birinci seçenek ilaç konumundadır. Steroidlerin T hücre fonksiyonlarını olumsuz etkilediği ve CAR-T hüre etkinliğini bozacağı genel kabul gördüğünden ancak gerekli durumlarda ve yarar/zarar ilişkisi iyi düşünülerek kullanıması önerilmektedir. Her ne kadar steroid kullanımının CAR-T hücre tedavisini olumsuz etkilemediğine dair çalışmalar varsa da bu konuda kesin bir görüş bulunmamaktadır. Tocilizumab ve steroidler dışında sitokin salınım sendromu tedavisinde kullanılabilecek siltuximab, anakinra, TNF alfa antagonistleri, ibrutinib ve ruxolitinib gibi farklı ajanlar da deneme aşamasındadır.[13] İlaç tedavilerinin yanı sıra CAR-T hücre ürünün yapısında yapılacak modifikasyonla sitokin salınım sendromuna karşı önlem almak mümkündür. Bizim de kendi ürünümüzde kullandığımız işaretlenmiş CAR-T teknolojisi sayesinde, hücresel ürünün yapısına eklenen bir belirtece karşı kullanılacak monoklonal antikorla ağır yan etki durumunda belirlenen monklonal antikorun infüze edilmesiyle CAR-T hücre etkisiz hale getirilebilmektedir.

Bugüne kadar ISIKOK-19 CAR-T hücre ürünümüzle yürüttüğümüz çalışmada uygulama yapılan 9 hastanın 6'sında sitokin salınım sendromu gözlemledik (4 hasta Evre 1, 2 hasta Evre 2). Evre 2 olan 2 hasta uygulanan tocilizumab tedavisine tam yanıt verdi. Hiçbir hastamızda steroid kullanmadık. Ağır sitokin salınım sendromu görmüyor

Tablo 1. CAR-T Hücre Çalışmaları ve Sitokin Salınım Sendromu

	Hastalık	*CAR T Yapısı*	*Yanıt*	*Yan etki*	*CRS Evre*
Gardner, 2017	Lösemi	LV 4-1BB	MRD %93	CRS %93	≥Evre3 %23
Lee, 2015	Lösemi	RV CD28	CR %70 MRD %60	CRS %75	≥Evre3 %32
Park, 2018	Lösemi	RV CD28	CR %83 MRD %67	CRS %85	≥Evre3 %26
Turtle, 2017	Lösemi	LV 4-1BB	CR %93 MRD %86	CRS %83	≥Evre3 %8
Maude, 2018	Lösemi	LV 4-1BB	RR %81 MRD %77	CRS %77	≥Evre3 %46
Neelapu, 2017	Lenfoma	RV CD28	CR %54	CRS %93	≥Evre3 %13
Gagelmann, 2020 (Review)	MM	Farklı çalışmalar	CR %43 MRD %83	CRS %73	≥Evre3 %15

MM: multiple myelom, **LV:** lentivirüs, **RV:** retrovirüs, **CR:** tam remisyon, **MRD:** minimal kalıntı hastalık, **RR:** yanıt oranı, **CRS:** sitokin salınım sendromu



Resim 1. Sitokin salınım sendromu patofizyolojisi

olmamızın daha önce bahsettiğimiz bölünmüş doz uygulamamızla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Immünoterapi ve özellikle CAR-T hücre tedavileri alanında tecrübe arttıkça sitokin salınım sendromu gibi yan etkilerin yönetimi de giderek daha kolay hale gelecektir. Bugün CAR-T hücre hastalarının, yan etkiyi belirleyen en temel iki faktör olan hastalık yükü ve doz açısından risk analizi yapılarak kontrollü tedavisiyle ağır yan etkilerin görülme olasılığı azaltılabilmektedir. Ayrıca bu alandaki teknolojinin ilerlemesiyle CAR-T hücrelerin yapısında uygulanacak modifikasyonlar yan etki profilini daha kabul edilebilir düzeylere getirecektir.

Kaynaklar

1. Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, Legendre C, Gevaert Y, Kreis H, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma [corrected]. The New England journal of medicine. 1989; **320**(21): 1420-1.
2. Chatenoud L, Ferran C, Legendre C, Thouard I, Merite S, Reuter A, et al. In vivo cell activation following OKT3 administration. Systemic cytokine release and modulation by corticosteroids. Transplantation. 1990; **49**(4): 697-702.
3. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. Journal for immunotherapy of cancer. 2018; **6**(1): 56.
4. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nature medicine. 2006; **12**(10): 1203-7.
5. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020; **368**(6490): 473-4.
6. Tang X, Yang L, Li Z, Nalin AP, Dai H, Xu T, et al. Erratum: First-in-man clinical trial of CAR NK-92 cells: safety test of CD33-CAR NK-92 cells in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. American journal of cancer research. 2018; **8**(9): 1899.
7. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. The New England journal of medicine. 2017; **376**(9): 836-47.

8. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019; **25**(4): 625-38.
9. Yanez L, Sanchez-Escamilla M, Perales MA. CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions. HemaSphere. 2019; **3**(2): e186.
10. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. Nature medicine. 2018; **24**(6): 739-48.
11. Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. Blood. 2018; **131**(1): 121-30.
12. Singh N, Hofmann TJ, Gershenson Z, Levine BL, Grupp SA, Teachey DT, et al. Monocyte lineage-derived IL-6 does not affect chimeric antigen receptor T-cell function. Cytotherapy. 2017; **19**(7): 867-80.
13. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. Nature medicine. 2018; **24**(6): 731-8.

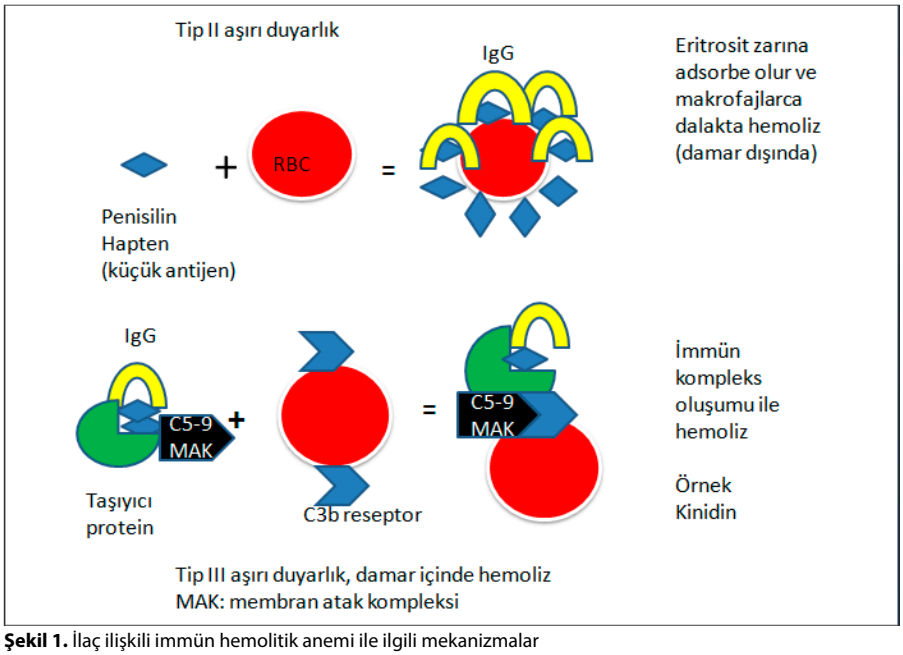
İlaç İlişkili İmmun Hemolitik Anemiler

Dr. Nazan Sarper
Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

İlaç ilişkili immün hemolitik anemiler (İİİHA) toplumda milyonda 1-4 sıklıkta saptandığı belirtilen, nadir rastlanan ilaç yan etkilerindendir.[1,2] Birçok olguda bu yan etkinin gözden kaçtığı düşünülmektedir. Yüz otuzdan fazla ilaç İİİHA'den sorumlu tutulmuştur; son yıllarda en sık ikinci ve üçüncü nesil sefalosporinler, piperasilin ve platinyum içeren kemoterapiler ile İİİHA geliştiği belirtilmektedir.[3] 1970 lerde metildopa %67 oranında, intravenöz yüksek doz penisilin %25 oranında İİİHA'den sorumlu olarak gösterilirken, bu ilaçların artık sık kullanılmaması nedeniyle 1990 larda sefalosporinler bu yan etkilerin %70 inden sorumlu olmuştur. Sefotatan hemolize neden olduğu için üretimi durdurulmuştur[4] 2000' li yıllardaki derlemeler, yeni nesil sefalosporinlerin yanı sıra, diklofenak ve oksliplatinin İİİHA'ye neden olduğunu bildirmektedir.[5] İİİHA den daha sık otoimmün hemolitik anemi tanısı konmaktadır. İİİHA, ilaç kullanımından hemen sonra veya haftalarca sonra gelişebilir. Hemolizin ilaç ile ilişkili olduğunu kanıtlamak için immünhematolojide özelleşmiş laboratuvara gereksinim vardır. Belki de sadece hemolizin ağır olduğu olgular bu yönden araştırılabilmektedir. İlaç ilişkili trombositopeni, İİİHA'den daha sık gelişir. 1980'de bildirilmiş immün hemolitik anemilerin sadece %12'sinin İİİHA olduğu yayınlanmıştır.[1] Neden sadece belli ilaçların hemolize yola açtığı açıklanamamıştır.

İlaç ilişkili immün hemolitik aneminin mekanizması

İki tür antikordan söz edilmektedir. Tip II aşırı duyarlık reaksiyonuna neden olurlar.(Şekil 1)



Şekil 1. İlaç ilişkili immün hemolitik anemi ile ilgili mekanizmalar

a.İlaca bağımlı olmayan antikorlar: Laboratuvar ortamında, sorumlu olduğu düşünülen ilaç olmaksızın saptananlar (eritrosit otoantikorları gibi). Bu antikorlar ilaç sonlandırıldıktan sonra da hedef hücreler ile reaksiyon verir yani hemoliz yapar. İdyopatik otoantikorlardan ne serolojik ne de klinik olarak ayrılabilirler. Ig G sınıfından antikorlardır, komplemanı aktive etmezler, Fc ilişkilidirler ve damar dışında hemolize neden olurlar. İlaç sonlandırılınca hemoliz duruyorsa İİHA tanısı konur. (Örnek: Fludarabin, beta laktamaz inhibitörleri)

b. İlaca bağımlı olan antikorlar: Laboratuvar ortamında ancak sorumlu ilaç varlığında reaksiyon oluştururlar. Bu durumda sorumlu tutulan ilaç laboratuvar ortamında hasta serumuna ilave edilir, ilaç eritrositlere bağlanır ve antikorun saptanması sağlanır. Bu grup antikorlar, ilaç üzerindeki epitoplara, ilacın metabolitlerine ya da ilaca ve eritrosit zarına yönelirler. İlacı kullanmakta olan kişinin idrarı metaboliti içerir. Bunlar IgG veya IgM sınıfından antikorladır ve kompleman aktivasyonu ile yani immün-kompleks mekanizmalarla damar içinde hemolize neden olurlar. Sefalosporinler örnek verilebilir.

Komplemanı aktive etmeyen IgG antikorları, penisiline bağımlı antikorlar gibi damar dışında hemoliz yaparlar. İlaç ve eritrosit zarının birlikte immunojen olduğu durumda damar içinde ortaya çıkan hemoliz böbrek yetersizliğine ve ölüme yol açabilir. İlaca bağımlı antikorlar hemolize neden olsun olmasın Direk Coombs testini pozitifleştirirler. Bu durum yüksek doz damar içi penisilin veya üç aydan fazla alfa metil dopa alanlarda gösterilmiştir.[1] Aynı ilaç her iki tip antikor da oluşturabilir.

Penisilin gibi küçük moleküller (hapten) antijen özelliği taşısalar da immunojenik değildirler, ancak bir proteine bağlanarak immün cevaba neden olabilirler. İmmünojenik moleküller 1000 kDa'dan büyüktür. Örnek olarak penisilin ve sefalosporinler, eritrosit zarındaki proteinlerle birleşerek immün cevaba neden olabilirler.

c. İlaç ilişkili hemolitik anemiye neden olduğu düşünülen üçüncü mekanizma: Bazı ilaçların eritrosit zarında değişiklik oluşturduğu, antikor yapmadan, immünolojik olmayan mekanizmalarla eritrosit zarına adsorbe olduğu ileri sürülür. Sefalotin eritrosit zarını değiştirerek, IgG, albumin, fibrinojenin eritrosit zarına bağlanmasına neden olur ve makrofajlar bu eritrositler ile etkileşir, eritrosit ömrü azalır.[6]

İmmün hemolitik anemiye neden olabilen sefalosporinler 1971-2008 döneminde rapor edilmiştir.[4] Tablo 1.

Eritrosit zarına proteinlerin adsorbe olmasına neden olarak, immünolojik olmayan mekanizmalarla, hemolitik anemiye neden olan ilaçlar Tablo 2'de belirtilmiştir [4]

Danimarka'da edinsel hemolitik anemilerin 1977-2016 dönemindeki sıklığını araştıran bir çalışmada, 100 000 insan yılında 2008-2016 döneminde İİHA'lerin 0,12 sıklıkta olduğu;

100 000 kişide ise prevalansın 1980'de 0,8 iken, 2015 de 1,5'a yükseldiği gösterilmiştir. Sıklık yaşla artmaktadır. Yirmi yaş altında 100 000 hasta yılında sıklık 0,02; 100 000 kişide ise prevalans 1,06 bulunmuştur. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Tanı sırasında ortanca yaş 66,6 bulunmuştur.[7]

Son yıllarda sık antibiyotik kullanmaları nedeniyle kistik fibrozlu, orak hücreli anemili ve AİDS'li hastalar İİHA yönünden incelenmiştir. Elli iki kür halinde çeşitli parenteral antibiyotikler uygulanan 43 kistik fibrozisli hastada, antibiyotik ilişkili antikor gelişimini araştıran bir çalışmada, ilaca bağımlı antikorlar, piperasilin ilişkili olarak %4,7 oranında (iki hastada) saptanmıştır. Yüzde 63 oranında (26 kürde) antibiyotik uygulama sırasında direk Coombs-IgG pozitif bulunmuştur ve 24 kürde piperasilin/tazobaktam ve/veya seftazidim kullanılmaktaymış. İlaca bağlı hemoliz değerlendirildiğinde, bir hastada 4 gram hemoglobin düşüşü saptanmıştır ancak bu durum ilacı sonlandırmayı gerektirmemiştir. Bu hastalar geçmişte de piperasilin/tazobaktamı bir sorun yaşamadan kullanmışlar. Birinci hastada ilaç kullanımı tamamlandıktan sonraki günlerde hafif LDH ve retikulosit artışı da bildirilmiştir[8] Çalışmalarda piperasilin/tazobaktamın hemoglobinde 3-5 g/dL düşüş yapabi-

Tablo 1. İlaç ilişkili immün hemolitik anemiye neden olan sefalosporinler

İlaç	*Yayınlanan olgu sayısı (n)*	*Ölen (n)*
Sefotetan	47	5
Seftriakson	29	10
Sephalotin	5	1
Seftizoksim	4	2
Seftazidim	3	
Sefotaksim	3	
Sefoksitin	2	1
Sefazolin	2	
Sephaleksin	1	
Sefamandole	1	
Sefuroksim	1	
Sefiksim	1	
Toplam	99	19

Tablo 3. Güney Kaliforniya'da 1979-2008 döneminde bildirilmiş ilaç ilişkili immün hemolitik anemi olguları

	Olgu sayısı	*Oran*
Sefotetan	81	%54
Seftriakson	20	%13
Piperasilin	13	%9
Beta laktamaz inhibitörleri	10	%7
Diğer sefalosporinler	2	%1,3
Penisilin	2	%1,3
Diğer	22	%15

Tablo 2. İmmünolojik olmayan mekanizmalarla hemolitik anemiye neden olan ilaçlar
Sefotetan
Sefalotin
Sisplatin/Oksaliptalin*/Karboplatin
Diglisoaldehit (INOX) **
Suramin***
Sulbaktam
Klavulanat
Tazobaktam
*kolon kanserinde kullnılmakta **Yan etkiler nedeniyle Faz II çalışmalar 1980 lerde durdurulan kemoterapi ilacı ***Afrika'da uyku hastalığında kullanılan antiparaziter, otizmde denenmekte

leceği ve %6 oranında ölümcül seyredebildiği bildirilmektedir. Antikor gelişimi ya da hemoliz, ilaç başlandıktan sonraki 1-14 gün içinde ortaya çıkabilmektedir.[4] Kistik fibrozisli hastalarda yapılan başka bir çalışmada da piperasilin aşırı duyarlığı geliştiğinde ilaca cevap veren B hücrelerinin, ilaca özgü IgG antikorları oluşturduğu saptanmıştır. Fakat bu antikorların klinik önemi, hemolize neden olup olmayacağı aydınlatılmamıştır.[9] Yayınlanmış çalışmalardan yapılan derlemeler, tekrarlanan antibiyotik kürlerinin antikor gelişimi için risk faktörü olabildiğini belirtmektedir.[5]

Güney Kaliforniyada 30 yıllık dönemde bildirilmiş İİİHA olguları Tablo 3'de gösterilmiştir.[4]

Sefotetan kullanımı sonucunda 1985 yılına kadar 85 İİİHA olgusu yayınlanmış, bu hastaların 15'i kaybedilmiştir. Hemoglobin ortalama 5,2 g/dL ye kadar düşmüştür. Hastaların yaklaşık yarısında transfüzyon gerekmiş, %8'inde böbrek fonksiyonları bozulmuştur.[10] İn vitro çalışmalar, sefalosporinler arasında İİİHA açısından çapraz reaksiyonun düşük olduğunu gösterse de, bu sonuçlar klinikte de İİİHA riskinin düşük olacağını göstermeyebilir.[11] Seftrikson ilişkili hemolizin, olguların %40'ında ilaç uygulandıktan sonraki ilk bir saatte başladığı ve hemoglobinin hayatı tehdit edecek kadar düştüğü görülmüştür. D.Coombs (IgG) pozitif bulunmuştur, daha önce seftriakson kullanım öyküsü vardır.[4]

Penisilin ve sefalosporin grubunun yanısıra, siprofloksain, doksisiklin, amoksisilin, kotrimaksazol gibi antibiyotiklerle; fludarabin, oksaliptalin, klorambusil gibi kemoterapi ilaçlarıyla; diklofenak, parasetamol, ibubrufen gibi ağrı kesici ve antienflamatuar ilaçlarla; hidroklorotiazid, amlodipin, ramipril, enalapril gibi diüretik ve kan basıncını düşüren ilaçlarla ve omeprozol ile İİİHA olguları bildirilmiştir.[12] Transplantasyon yapılmış olgularda Alemtuzumab (anti-CD52), siklosporin, daklizubam (anti-Tac/CD25), mikofenolat mofetil ve takrolimusun da İİİHA'ye neden olabildiği bildirilmiştir.[4] Son yıllarda hidrokortizon, trombin inhibitörü dabigatran, rifampisin, amoksisilin-klavulonat ilişkili ciddi hemolitik anemi olguları bildirilmiştir.[13-16] İlaçların neden olduğu immün hemoliz, şoka, organlarda iskemiye, yaygın damar içi pıhtılaşmaya, erişkin solunum sıkıntısı sendromuna, akut böbrek yetersizliğine ve ölüme neden olabilmektedir.[17]

İlaç ilişkili immün hemolitik anemide tanı

Hemoliz ve anemi ile başvuran hastalarda, iyi bir ilaç kullanım öyküsü almak ve İİİHA yapabilecek ilaçları bilmek tanıda en önemli basamaktır. Çoğu zaman şüpheli ilacı hemen sonlandırmak hem tanıyı destekler, hem de problemi çözer. Cerrahi geçirmiş veya transfüzyon almış hastalarda hemoglobin düşüşünü veya antikor gelişimini ilaç ile ilişkilendirmek her zaman kolay değildir. Hasta bir sefalosporinle İİİHA yaşamışsa diğer sefalosporinler ile de çapraz reaksiyon geliştirebilir, bunların kullanımından kaçınmak gerekir. Daha önce şüpheli antibiyotik kullanarak duyarlık gelişmiş olmadan da ilk antibiyotik dozunda İİİHA gelişebilmektedir. Kesim hayvanlarının yemlerine antibiyotikler eklenmesi, bu hayvanların etlerinin yenmesi yoluyla kişileri antibiyotiklere maruz bırakabilmektedir.

Tanı testleri

1. Hb düşüşü, LDH artışı, indirek bilirubin artışı, retikulosit artışı (erken dönemde henüz retikülosit artmamış olabilir)
2. Periferik yaymada şistositler, poikilositler, polikromazi, anizositoz, sferositler
3. Direkt Coombs testi pozitifliği (malinite, transfüzyon, immuglobulin uygulanması, karaciğer ve böbrek hastalıkları, otoimmün hemolitik anemide de pozitif olabilir)
4. Kompleman düzeylerinde azalma (CH50, C3, C4)
5. İlaca özgü antikorları saptayacak laboratuar testleri (ilacın bağlandığı eritrositlerin veya immün komplekslerin tespiti). Laboratuvara sorumlu olduğu düşünülen ilaç da gönderilmelidir.

Tedavi

Genellikle ilaç sonlandırıldığı zaman, hemoliz de sonlanmaktadır. Ancak sefotetan kesildikten sonra genellikle hemoliz devam etmiştir. İlacın son dozundan 98 güne kadar eritrositlere bağlı cefotetan olduğu gösterilmiştir.[18] Olay otoimmün olmadığından steroid kullanımı gerekmez. British Society for Hematology rehberinde tedavi ile ilişkili aşağıdaki öneriler yer almaktadır. [19]

1. Sorumlu ilacın sonlandırılması (genellikle 1-2 haftada bulgular düzelir)
2. Damar yolu açılıp sıvı tedavisi uygulanması
3. Yaşamsal fonksiyonların izlenmesi (monitöre bağlanması), hemoglobin ve böbrek fonksiyonlarının, idrar çıkışının izlenmesi
4. Eritrosit transfüzyonu
5. Otoimmün hemolitik anemiden ayrılamıyorsa steroid (İİİH'de yararı kanıtlanmamış)
6. Hemoliz devam ediyorsa immün gobulin, siklfosfamid, azotiopurin gibi immün baskılayıcılar
7. Böbrek yetersizliği varsa veya damar içi hemoliz yapan bu ilaçla ölüm bildirilmişse plazmaferez
8. Taburcu olurken hastaya yasak ilaçlar listesi verilmesi

Kaynaklar

1. Petz L, Garrathy G. Immune hemolytic anemias. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
2. Douros A, Bronder E, Klimpel A, Erley C, Garbe E, Kreutz R. Drug-induced kidney injury: A large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study .Clin Nephrol. 2018;89 (1):18-26.
3. Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. Immunohematology. 2014;30(2):66-79.
4. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:73-79. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.73.
5. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. Expert Opin Drug Saf. 2009; 8(1):73-79.
6. Spath P, Garratty G, Petz L. Studies on the immune response to penicillin and cephalothin in humans. II. Immunohematologic reactions to cephalothin administration. J Immunol. 1971;107(3):860-869.
7. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. Clin Epidemiol. 2020;12:497-508.
8. Roehmel J, Specht P, Staab D, Schwarz C, Salama A, Mayer B. Risk of piperacillin-induced hemolytic anemia in patients with cystic fibrosis and antipseudomonal treatment: a prospective observational study.Transfusion. 2019;59(12):3746-3754.
9. Amali MO, Sullivan A, Jenkins RE, Farrell J, Meng X, Faulkner L, Whitaker P, Peckham D, Park BK, Naisbitt DJ. Detection of drug-responsive B lymphocytes and antidrug IgG in patients with β-lactam hypersensitivity. Allergy. 2017;72(6):896-907.
10. Viraghavan R, Chakravarty AG, Soreth J. Cefotetan-induced haemolytic anaemia. A review of 85 cases. Adverse Drug React Toxicol Rev. 2002;21(1-2):101-107.
11. Arndt PA, Garratty G. Cross-reactivity of cefotetan and ceftiaxone antibodies, associated with hemolytic anemia, with other cephalosporins and penicillin. Am J Clin Pathol 2002;118:256–262.
12. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Späth-Schwalbe E, Grüneisen A, Mayer B, Salama A, Kurtal H. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. Br J Haematol. 2011; 154(5):644-653.
13. Martinengo M, Ardenghi DF, Tripodi G, Reali G. The first case of drug-induced immune hemolytic anemia due to hydrocortisone. Transfusion. 2008;48(9):1925-1929.
14. Gong JH, Liu GJ, Zhou F, Sun ZQ. Dabigatran-induced chronic progressive immune hemolytic anemia: A case report. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020; 29(8):104924.
15. Sanwal C, Kaldas A, Surani S, Bailey M. Rifampin-Induced Acute Intravascular Hemolysis Leading to Heme Pigment-Related Kidney Injury. Cureus. 2020;12(7):e9120. doi:10.7759/cureus.9120
16. Chan Gomez J, Saleem T, Snyder S, Joseph M, Kanderi T. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia due to Amoxicillin-Clavulanate: A Case Report and Review.Cureus. 2020 Jun 17;12(6):e8666.
17. Leicht HB, Weinig E, Mayer B, Viebahn J, Geier A, Rau M. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature BMC Pharmacol Toxicol. 2018;19: 67.
18. Davenport RD, Judd WJ, Dake LR. Persistence of cefotetan on red blood cells. Transfusion. 2004;44(6):849-852.
19. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. British Society for Haematology Guidelines.Br J Haematol. 2017;177(2):208-220.

Demir Eksikliği Anemisi Tedavisindeki Değişiklikler

Dr. Nur Soyer
Ege Üniversitesi, İzmir

Demir eksikliği (DE) ve anemisi (DEA) tüm dünyada önemli bir toplum sağlığı sorunudur. 2010 yılında anemi, dünya nüfusunun 1/3'ünü etkilemektedir ve bu vakaların yarısının demir eksikliği ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Demir eksikliği ile demir metabolizmasında adaptif değişikler oluşur. Hepsidin-ferroportin aksında oluşan değişiklikler sistemik düzenlemede rol alır. Hepsidin karaciğerden salgılanan temel düzenleyicidir ve demir eksikliği geliştiğinde hepsidin salgısı azalır. Böylece hem barsaktan emilen hem de makrofajlardan plazmaya geçen demir artar. Lokal düzenleyicilerden hipoksi-indüklenebilir faktör 2 alfa ile hem duedonal mukozal demir taşıyan moleküller ve hem de ferroportin ekspresyonu artar. Hücresel düzeyde demir içeriği demir düzenleyici protein/ demir yanıtlı element sistemi aracılığıyla ayarlanır. Demir kısıtlaması erken eritropoezi sınırlayıp demirin terminal eritropoezde kullanımını sağlar (1).

Demir eksikliği: artmış demir gereksinimi (Çocuklar, gebe kadınlar, ESA kullananlar), azalmış demir alımı (malnutrisyon, vejeteryanlar), azalmış intestinal emilim (gastrektomi, duedonal bypass, bariatrik cerrahi, gluten enteropatisi, otoimmun atrofik gastrit, H.pylori enfekiyonu, PPI kullanımı, H2 bloker kullanımı), kronik kan kaybı (GİS parazitleri, GİS'in benign malign lezyonları, ilaçlar (ASA, NSAII, steroid, antikoagulanlar), hematüri, ağır menstrüel kanama, sık donasyon, hemostaz defektleri) ve herediter (TMPRSS mutasyonuna bağlı IRIDA, SLC11A2 mutasyonu) nedenlerle ortaya çıkabilir (2).

DEA tanısında hemogram ve serum ferritini başlangıç testleridir. Serum ferritinin <15 ugr/dL olması tanı koydurucudur. Serum demir, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu diğer tanısal testler arasındadır (2).

DE ve DEA tedavisinde altta yatan nedenin bulunup tedavi edilmesi çok önemlidir. Anemi olmasa bile demir tedavisi başlanmalı ve tedavi hedefi sadece anemiyi düzeltmek değil demir depolarını da doldurmak olmalıdır. Demir tedavisi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Oral demir tedavisinde +2 yüklü demir preparatları (Ferröz sülfat, fumarat, glukonat ve glisin sülfat) tercih edilir fakat bu preparatların elementer demir içeriğinin farklı olduğu unutulmamalıdır. Örneğin ferröz sülfat içeren preparatlarda 80 mg elementer demir bulunurken ferröz fumarat içeren preparatlarda tuzun %33'ü elementer demirdir.

Klasik olarak önerilen, 100-200 mg/gün elementer demirin 2 veya 3 doza bölünerek verilmesidir. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar ile bu görüş değişmektedir. 2005 yılında 80 yaş ve üstü DEA olan ve hastanede yatan hastalar 15 veya 50 mg likit ferröz glukonat veya 150 mg ferröz kalsiyum sitrat kollarına randomize edilmiştir. Kontrol grubunda ise anemisi olmayan 30 hastaya 15 mg demir 60 gün boyunca verilmiştir. DEA olan grupta hemoglobin ve ferritin konsantrasyonları her 3 grupta da benzer şekilde artmıştır. Yan etkiler 15 mg alan gruba göre 50 veya 150 mg/gün Fe alanlarda anlamlı daha fazladır. Yaşlı demir eksikliği olan hastalarda düşük doz demirin etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (3).

Yaşlı hasta grubu dışında gebelerde de düşük doz demir kullanımı değerlendirilmiştir. Yüz seksen anemisi olan gebe çalışmaya alınmıştır. Gebelik haftası 24-32 arasında olan hastalar 20- 40- 80 mg/gün Fe kollarına randomize edilerek 8 hafta tedavi edilmişlerdir. Her üç

kolda da hemoglobin ve ferritin artışı sağlanmıştır. Yan etkiler düşük doz alan grupta anlamlı daha az bulunmuştur (4).

Bir başka çalışmada DE olan 54 kadın hastada günde tek ve çift doz oral demir replasmanı ile hepsidin ve demir emiliminin değişimi 48 saate kadar değerlendirilmiştir. Bunun için 3 çalışma yapılmıştır. İlk çalışmada 25 hastaya 2 gün üst üste 40, 80, 160, 240 mg işaretli Fe tek ya da çift doz 2 gün verilmiş 1 hafta sonra çapraz kola alınmıştır. İkinci çalışmada 16 hastaya 60 mg/gün tek doz 2 gün verilmiştir. Üçüncü çalışmada ise 13 hastaya 24 saatte sabah 120 akşam 60 mg Fe verilmiştir. Birinci ve 2. çalışmada ≥60 mg/gün Fe ile 24 saat sonra serum hepsidin artmış ve fraksiyonel Fe emilimi azalmıştır. Artan Fe dozu ile fraksiyonel Fe emilimi azalırken, absolüt emilim artmıştır. Demir dozu 40 mg'dan 240 mg'a arttırıldığında emilen Fe artışı 3 kat olmuştur. Üçüncü çalışmada ise sabah 2 akşam 1 doz verilen Fe ile olan emilim sabah 2 doz ile olan artıştan farklı değildir. Sonuç olarak 40-80 mg/gün Fe ve tek doz kullanım ile fraksiyonel Fe emiliminin maksimum olduğu bildirilmiştir (5).

Başka bir çalışmada 18- 40 yaş arası DE olan 40 kadın hastaya 60 mg/gün demir 14 gün arka arkaya veya 28 gün boyunca gün aşırı verilmiştir. Gün aşırı demir alan grupta her gün alana göre anlamlı artmış fraksiyonel ve total demir emilimi saptanmıştır. Serum hepsidini hergün demir alan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. 2. çalışmada ise serum ferritin düzeylerine göre 20 kadın hasta 10'u 120 mg/gün tek doz ve 10'u 120 mg/gün çift doza bölünmüş olarak 3 gün demir tedavisi almışlardır. Son dozdan 14 gün sonra diğer gruba geçerek benzer tedavileri almışlardır. Demir tedavisini tek doz veya çift doz alan grupta fraksiyonel ve total demir emilimi açısından fark saptanmamıştır. Çift doz alan hastalarda serum hepsidin düzeyi anlamlı daha yüksek bulunmuştur (6).

DE olan hastalarda gün aşırı ve tek doz sabah verilen demir ile hem daha az yan etki hem de artmış total ve fraksiyonel demir emilimi olması üzerine DEA olan hastalarda randomize kontrollü bir çalışma yapılmış ve sonuçları yayınlanmıştır. Buna göre 62 DEA olan hastaya ferröz sülfat preparatı gün aşırı 120 mg/gün veya 120 mg/gün iki doza bölünmüş şekilde verilmiştir. Çalışmanın primer son noktası 3. ve 6. haftada hemoglobinde 2 gr/dl artış olmasıdır. Çift doz ve gün aşırı demir tedavisi alan gruplarda hemoglobinde 2 gr/dL artış olan hasta oranı hem 3. hem de 6. haftada çift doz kolunda anlamlı yüksektir. Ortanca hemoglobin artışı, çift doz kolunda diğer kola göre anlamlı yüksektir. Fakat 6. haftada gün aşırı koldaki ortanca hemoglobin artışı, 3. haftada çift doz kolundaki ortanca artıştan farklı değildir. Her iki kolda da grade 3- 4 yan etki saptanmamıştır. Bulantı çift doz kolunda anlamlı daha sıktır. Diğer yan etkiler benzerdir. Sonuç olarak çift doz demir kullanımı ile hemoglobinde daha hızlı yükselme, ortanca hemoglobin artışı daha fazla, retikülosit hemoglobin içeriğinde değişiklik daha fazladır. Plazma hepsidin değişikliği iki kolda benzerdir ve bulantı yan etkisi çift doz kolunda daha fazla iken diğer yan etkiler iki kolda benzer bulunmuştur. Tedavi kararı aneminin şiddeti, istenilen yanıt süresi ve yan etki açısından yapılacak değerlendirmeye göre hasta için bireyselleştirilerek verilmelidir (7).

Demir tedavisi sırasında sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, ishal, kabızlık, gaytada renk değişikliği, ağızda metalik tat, gastrit ve barsak florasında değişikliktir. Bu yan etkiler farklı demir preparatları ile farklı sıklıkta görülür. Bir meta analizde, 111 çalışmadan 10695 hastanın farklı demir preparatlarına toleransı değerlendirilmiştir. Mukoproteoz içeren ferröz sulfat preparatı ile anlamlı daha az yan etki bildirilmiştir (8).

Günümüzde parenteral demir tedavisinin uygun hastada ve uygun zamanda kullanımı önerilmektedir. Parenteral demir kullanım endikasyonları; oral demir tedavisine intolerans/ direnç, ciddi anemi (<7-8 gr/dL), gebeliğin 2. ve 3. dönemi, eritropoezi stimule eden ajan kullanımı, oral demir ile kontrol edilemeyen kronik kan kaybı ve diğer nedenler (major cerrahi sonrası postop anemi, kronik kalp yetmezliği) olarak özetlenebilir. Parenteral demir preparatları demir çekirdek ve onu çevreleyen karbonhidrat kabuktan oluşur. İlk parenteral demir preparatlarında demir/ karbonhidrat kabuk kompleksi stabil olmadığından labil demir kolayca dolaşıma geçerek ciddi hemodinamik toksisiteye neden olmuştur. Bu yüzden de hayatı tehdit eden yan etkiler bildirilmiştir. Daha stabil demir çekirdek/karbonhidrat kabuk içeren preparatların gelişmesiyle ciddi yan etki oldukça nadir görülmektedir. Karbonhidrat kabuk, preparatlar arası farkları belirler ve immunijenite ve stabilizasyondan sorumludur. (9). Hastaya verilecek demir dozu şu şekilde hesaplanır: Verilecek toplam demir dozu (mg)=ağırlık (kg) x normal - hasta Hb farkı x 2,4 + 500.

Parenteral demir preparatlarının uygulanması sırasında genelde hafif ve ilaca ara verilmesi ile düzelen infüzyon reaksiyonu görülür. Döküntü, çarpıntı, baş dönmesi, miyalji, göğüste rahatsızlık hissi görülürken hipotansiyon veya solunum bulguları yoktur. Ek tedavi önerilmez, özellikle antihistaminiklerin (difenhidramin) hipotansiyona yol açtığı bildirilmiştir. Daha ciddi anafilkatoid reaksiyonlar nadir de olsa görülebilir ve hipotansiyon ve solunum bulguları eşlik eder. Bir meta analizde ciddi yan etkinin çok nadir (<1.200.000 doz) olduğu gözlenmiş ve gerçek anafilaksi ya da ölüm bildirilmemiştir. Sık kullanılan parenteral demir preparatları, tekrarlayan replasman gerektiren demir glukonat ve sükroz ile tek infüzyonla replasman sağlayan ferrik karboksimaltoz, demir izomaltoz ve düşük molekül ağırlıklı demir dekstrandır. İki meta analizde parenteral demir preparatları ile enfeksiyon riski açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bir meta analizde oral, parenteral demir veya plasebo alan hastalar arasında enfeksiyon riski açısından fark saptanmamıştır. Diğer analizde ise hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon riskine dikkat çekilmiştir. Son zamanlarda parenteral demirin kullanım alanlarına huzursuz bacak sendromu ve dağ hastalığını önleme gibi nedenler de girmeye başlamıştır (1).

Kan bağışçılarında demir replasmanı ile ilgili yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 19 mg ve 38 mg ferröz glukonat alan, ilaç almayan ve plasebo kolları karşılaştırılmıştır. Total vücut demiri ilaç almayan ve plasebo kolunda başlangıç ve son vizitlerde aynı iken 19 ve 38 mg Fe'in total vücut demirine etkisi benzer bulunmuştur. Total vücut demiri 229 mg artmış ve her donasyon sonrası demir replasmanı ile bu yüksek düzeyini sürdürmüştür. Böylece daha düşük demir replasmanı ile benzer yanıtlar elde edilmiştir (10).

Son olarak yeni demir preparatları da klinik kullanıma girmeye başlamıştır. Bu preparatlar arasında sukrozomial demir, hem-demir polipeptid ve demir içeren nanopartiküller yer almaktadır. Sukrozomial demir, ferrik pirofosfat ve çevresinde fosfolipid ve yağ asidi esterleri içerir. Diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliğinde küçük çalışmalar

yapılmıştır. Ferrik sitrat ise kronik böbrek yetmezliğinde hem demiri yükseltir hem de fosfat bağlar. Ferrik maltol ise inflamatuar barsak hastalığında faz 3 çalışmada değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (1).

Özetle demir eksikliği ve anemisinin tedavisinde oral preparatların gün aşırı ve günde tek doz kullanımı daha az yan etki ile benzer etkinlik sağlamıştır. Ayrıca parenteral preparatların kullanım alanları artmaktadır.

Günümüzde demir replasmanının hasta ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilerek yapılması daha önemlidir.

Kaynaklar

1. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019;133(1):30-39.
2. Türk Hematoloji Derneği, eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları kılavuzu, Sürüm 1.1 - Eylül 2019.
3. Rimon E et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. The American Journal of Medicine 2005; 118:1142-1147.
4. Zhou SJ et al. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. Eur J Clin Nutr 2009; 63: 183–90.
5. Moretti D et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015; 126:1981-1989.
6. Stoffel NU et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017; 4:e524-e533.
7. Kaundal R et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. Annals of Hematology 2020; 99: 57–63.
8. Cancelo-Hidalgo MJ et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2013; 29: 291–303.
9. Girelli D et al. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. International Journal of Hematology 2018; 107: 16–30.
10. Bialkowski W et al. Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy. Am J Hematol. 2017; 92: 851–857.

Hipereozinofilik Sendromlar

Dr. Neslihan Andıç
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

Eozinofil ilk defa 1879'da Paul Erhlich tarafından tanımlanmıştır. Aktivitesini ve canlılığını sürdürmesi için IL-5, IL-3 ve GM-CSF (granülosit makrofaj koloni sitümüle edici faktör)'e ihtiyaç vardır. Kandaki yarı ömrü 8-18 saat olmakla beraber dokuda çok daha uzun süreler ile kalabilir. Bir çok granül içerir: Primer granüller; Charcot Leiden kristal proteinlerini içerirler. Sekonder granüllerde MBP (major basic protein), eozinofil peroksid, eozinofil derive nörotoksin, eozinofil katyonik protein vardır. Küçük granüller asit fosfataz ve aril sülfataz içerir, mikrogranüller ya da sekretuvar veziküller, reseptörler, adezyon molekülleri ve albümin içerir. Eozinofiller lökotrien sentezlerler.

Eozinofiller, parazitik enfeksiyonlara karşı korumada, kemik iliğinde plazma hücrelerine yardımcı olmada, aşı hafıza yanıtında, T hücre ilişkili cevapların düzenlenmesinde, doku yenilenmesinde, glukoz ve yağ metabolizmasında, tümor yaşamında, allerjik hastalıklarda görev alır.

Eozinofiller periferik kanda normalde mm3'de 0-500 adet (toplam lökositlerin %5'i) bulunurlar. 500-1500/mm3 hafif eozinofili, 1500-5000/mm3 orta eozinofili, 5000/mm3 üzeri ise ciddi eozinofili olarak sınıflanır. Dokuda normalde özefagus dışı gastrointestinal dokuda, timüsta, meme ve uterusta bulunabilirler. Ancak arttığı durumlarda normalde olmadığı dokularda da bulunabilirler. Aktive olmuş eozinofiller direkt sitotoksisiteye, trombosit ve endotel aktivasyonuna, tromboza, fibrozise, anjiogeneze, ve doku yeniden düzenlenmesine yol açabilirler.

Eozinofil artışına başlı klinik bulgular içinde en sık olarak yorgunluk ve güçsüzlük (%26) görülür, bunu öksürük, dispne, miyalji veya anjioödem, döküntü veya ateş ve rinit bulguları izler. Cilt tutulumu %69, pulmoner tutulum %44, gastrointestinal tutulum %38, kalp tutulumu %20 oranında görülür.

Reaktif eozinofil artışı yaratan durumlar:

1. Enfeksiyonlar

Paraziter enfeksiyonlar, örneğin; toxoplazma, strongloides, ascaris, trichinella, ekinokok enfeksiyonları, viral enfeksiyonlardan HCV ve HIV enfeksiyonları, mikobakteriyel enfeksiyonlar fungal enfeksiyonlar eozinofili yapabilir.

2. İlaçlar

Modern dünyada en sık eozinofili nedeni ilaçlardır. İlaca bağlı eozinofili sadece dokuda olup periferik kanda görülmeyebilir. DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) tablosu ilaca bağlı eozinofil artışı durumlarından bir tanesidir. İlaç başlanmasından haftalar sonra ortaya çıkar ve ateş, döküntüler karaciğer ve lenf nodu ön planda olmak üzere organ tutulumu ile seyreder.

3. Kanserler

Solid kanserlerde görülebilir. Post-transplant GVHH'a bağlı olabilir. Mastositozda da periferde eozinofili olabilir.

4. Otoimmün hastalıklar

Bazen sadece periferik kanda bazen de sadece dokuda eozinofili olabilir. Eozinofilik granülomatöz polianjiit (EGPA) (eski adı Churg Strauss Hastalığı), polianjiitis ilişkili granülomatozis (eski adı Wegener granülomatozu), sarkoidoz, iltihabi barsak hastalıkları, büllöz pemfigoid eozinofilinin görüldüğü durumlardır. EGPA'da ANCA pozitifliği tanıyı destekler ancak altın standart tetkik eozinofilik veya dev hücreli vaskülitin gösterilmesidir. Bkz overlap HES

5. İmmün yetmezlikler: HiperIgE sendromu, Omenn sendromu

6. Atopik bozukluklar

Atopik dermatit, alerjik rinit, astım, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özefajit. Bazen alerjik eozinofili ile eozinofili yüzünden oluşan allerji birbirinden ayırılamayabilir. Genelde tek başına astım ve atopik dermatitde sayım 5000/mm3 üzerine çıkmaz.

7. Diğer

Kolesterol embolisi, radyoterapi, adrenal yetmezlik, Gleich sendromu (epizodik anjioödem, poliklonal IgM), eozinofili-miyalji sendromu

Primer eozinofili:

1. Hipereozinofili (HE)

4 haftadan uzun süreyle periferik kanda 1500/mm3 ve üzerinde eozinofil olması veya dokuda hipereozinofili olması. Dokuda HE; kemik iliğinde %20 üzerinde eozinofil, diğer dokularda patolojide belirgin eozinofil infiltrasyonu ve /veya eozinofil granül proteinlerinin depozisyonu olarak tanımlanır.

2. Hipereozinofilik sendrom (HES):

HE tanımına uyması ve yanı sıra dokuda HE'ye bağlı hasar veya fonksiyon kaybı olması ile tanımlanır. Eğer yukarıda sayılan bir sebebe bağlı ise sekonder HES olarak adlandırılır. Burada primer HES incelenecektir:

Miyeloid HES (M-HES): Erkeklerde daha sık görülür. Kalp ve akciğer ve mukoza tutulumu ile gidebilir. Lenfoid HES'e göre daha kötü prognozludur.

Tanıda FIP1L1/PDGFR (F/P) mutasyonu aranmalıdır. Sıklığı %5-10'dur. Bazı hastalarda PDGFRB veya FGFR1 mutasyonları da olabilir. Eğer bu mutasyonlar yoksa M-HES olarak tanı koyabilmek için aşağıdakilerden dördü olmalıdır.

- Kanda displazik eozinofiller
- Triptaz (>12ng/ml) ve vitamin B12 (>1000ng/ml) artışı
- Anemi ve /veya trombositopeni
- Hepatosplenomegali
- Kemik iliği selülaritesi >%80
- Miyelofibrozis veya iğsi şekilli mast hücreleri>%25

Lenfoid HES (L-HES) : Aberan bir T hücre popülasyonu tarafından üretilen IL-5 eozinofiliye yol açar. HES kriterleri yanısıra aberan fenotipli T hücre popülasyonun veya PCR ile klonal T hücrelerin kanda gösterilmesi ile tanı konur. Sıklıkla atopi öyküsü alınır. Cilt lezyonları sıktır. Gastrointestinal belirtiler de görülebilir. T hücreli lenfomaya dönüşüm riski taşır. Prognozu daha iyi ve mortalite oranı düşüktür.

T hücre immün fenotiplemesinde CD3+,CD4-,CD8- veya CD3-, CD4+ veya CD3-,CD4+,CD5+ popülasyon görülmesi klonal T hücre varlığını gösterir. CD7 negatifliği ve CD27 pozitifliği görülebilir. Çoğu hastada lenfositoz olmaz. Anjioimmünoblastik T hücreli lenfomada da CD3-, CD4+ olabilir ancak burada CD10+'dir. Monositler de benzer bir fenotip taşıyabilir bu nedenle CD14 çalışılarak hücrelerin monosit olmadıklarının gösterilmesi gerekir.

HES de kötü prognoz göstergeleri; erkek cinsiyet, eozinofili derecesi, erken kardiyak hasar, steroide yanıtsızlık, M-HES tipi olmaktır. En önemli ölüm sebepleri kardiyak tutulum ve enfeksiyonlardır.

3. Önemi bilinmeyen HE

Diğer alt gruplara girmeyen sadece eozinofili olan durumlar

4. Overlap HE sendromları

EGPA'de aslında tek organ tutulumu vardır. Ancak bu organ damar duvarı olduğundan multisistemik belirtiler ortaya çıkar. EGPA'yı HES ve astım veya HES ve rinosinüzitten ayırd etmek özellikle ANCA negatif ise imkansız olabilir. Bu tür hastalar için overlap HE sendromu terimi kullanılır.

5. Klonal hematopoietik neoplazmlar

a. Eozinofili ile giden ve PDGFRA, PDGFRB, FGFR-1, PCM1-JAK2 mutasyonu taşıyan myeloid ve lenfoid neoplazmlar

b. Başka bir hematolojik neoplazm ile birlikte eozinofili (KML, KMML, AML-M4 eozinofilik varyant, lenfomalar)

c. Kronik eozinofilik lösemi (CEL-Nos)

Tanı için reaktif eozinofilinin dışlanması gerekir. İdyopatik HES'den farklı olarak klonal bir marker gösterilmesi ancak bu markerin akut lösemi tanı koydurucu (örn İnv 16) mutasyonlardan biri olmaması gerekir. PDGFR/FIP1L1, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 mutasyonları dışlanmalıdır. Kemik iliğinde blast artışı görülür (>%5) ancak %20nin altında olmalıdır.

Kronik eozinofilik lösemi (KEL) prognozu kötüdür. Bir çalışmada median sağkalım 22 ay olarak bulunmuş, hastaların yarısı seyrinde akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm göstermiştir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKN) yapılan hastalarda uzun dönem sağ kalım elde edilebilmiştir.

HE ile başvuran hastada ilk yapılması gereken tetkikler:

- Tam biyokimya
- CRP ve sedimentasyon
- Akciğer grafisi, SFT,
- Troponin T, Pro BNP, EKG, ekokardiyografi
- HIV ve HCV serolojisi

Bu tetkikler ile organ hasarı varlığı ve ciddiyeti anlaşılmaya çalışılır. Ciddi organ hasarı varsa acil olarak tedavi başlamak gerekir. Eğer organ hasarı ciddi değilse etyolojik araştırmanın tamamlanması gerekir.

Etyolojik araştırma için yapılması gereken tetkikler:

- Allerjik durumların sorgulanması
- Helmintik, protozoal enfeksiyonlar için serolojik tetkikler ve gaita testi, HCV ve HIV serolojisi,
- Otoimmün hastalık araştırılması için ANA, ANCA, Ds DNA, C3, C4
- IgE, Vit B12, Triptaz düzeyi; IgE düzeyinde artış genelde nonspesifiktir ve reaktif sebeplerde görülür. B12 artışı M-HES'de görülür ve haptocorrin artışına bağlıdır. Triptaz seviyesi artışı M-HES'de F/P mutasyonu varlığına işaret eder.
- Eozinofil katyonik protein (yapılabilirse)

- Etkilenmiş dokudan biyopsi (organ hasarı tetkiklerine göre seçilir); kardiyak MRI- endokardiyal biyopsi, bronkoalvelolar lavaj, akciğer biyopsisi, endoskopik gastrointestinal biyopsi
- Kemik iliği biyopsisi ve genetik inceleme. Kemik iliğinde eozinofil ve blast yüzdesine bakılır. Gentikte konvansiyonel karyotipleme ve 5q31-33, 8p11-12, 9p24 varlığı araştırılır.
- F/P mutasyonu; yoksa PDGFRB, FGFR1, PCM-JAK2 mutasyonu testi (periferik kandan veya kemik iliğinden yollanılabilir.
- Lenfosit klonalite çalışmaları
- Tüm vücut bilgisayarlı tomografi
- Vaskülit için anjiografi (gerekirse)
- Nörolojik testler (tutulum şüphesi varsa)
- Adrenal yetmezlik şüphesi oldu ise buna yönelik hormon testleri

HES Tedavi

HE'de Tedavi başlanması için belirli bir eozinofil sayımı yoktur ancak sayım 1500-2000/mm3 aralığında ise tedavi başlanması düşünülmelidir.

HES ve KEL'de organ disfonksiyonu olmasa bile tedavi başlanmalıdır.

İlk basamak tedavi 1mg/kg dozunda prednizolondur. Tedavi başlangıcında eğer endemik bölge veya seyahat öyküsü varsa ve parazitoz olmadığından emin olunamıyorsa strongloides enfeksiyonunun dissemine olmasını önlemek için ivermektin veya albendazol kullanılabilir. %85 hastada 1 ayın sonunda tam veya en azından kısmi yanıt elde edilir. Semptom kontrolü sağlandıktan ve eozinofil sayısı 1500/mm3 altına indikten sonra doz azaltılmaya başlanabilir. Eğer remisyonun devamı için 10 mg/gün ve üzerinde prednizolon dozları gerekiyorsa o halde başka bir ajana geçilmesi veya tedaviye eklenmesi gereklidir.

Hidroksiüre streroid ile beraber veya steroide yanıtsız vakalarda kullanılabilir.

Kardiyak ve tromboembolik komplikasyonları olan vakalarda interferon (IFN) tedavisi steroidle beraber veya tek başına 3x1miylonünite/hafta dozunda kullanılabilir. PegIFN 2mcg/kg/hafta dozunda kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Vinkristin, siklofosfamid, kladribin±sitarabin, siklosporin A kullanımları bildirilmiştir.

PDGFRA, PDGFRB, FIP1L1 mutasyonları varsa tedavide imatinib kullanılır. Genellikle 100-200mg/gün dozları yeterlidir. Bu tedavi ile hastaların %90 'dan fazlasında moleküler olarak da remisyon elde edilebilmektedir. Takipte doz azaltımı yapılabilir ancak devamlı tedavi önerilir. Eğer hastanın bilinen kalp tutulumu veya başka kalp hastalığı varsa tedavinin ilk 7-10 gününde steroid ile birlikte kullanım önerilir. Bazı seçilmiş vakalarda miyeloid özellik gösteren eozinofilide 400 mg/gün dozunda kullanılabilir. Ancak bu olgularda genelde kısa süreli parsiyel yanıtlar elde edilmektedir.

L-HES'de hidroksiüre ve imatinib yanıtları düşüktür.

FGFR1 mutasyonu taşıyanlarda AML veya T-ALL'ye dönüşüm sıktır. Bu nedenle bu mutasyonu taşıyanlarda hyperCVAD kemoterapisi ardından AHKN yapılması önerilir. Midostaurin ve ponatinib de bu hastalarda tedavide kullanılmıştır. FGFR1 inhibitörü pemigatinib ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

t(8:9); PCM-JAK2 füzyon geni olan hastalarda ruksolitinib ile vaka raporları şeklinde olumlu yanıtlar mevcuttur.

Monoklonal antikor tedavilerinden mepolizumab, IL-5'in eozinofildeki reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Tedavide taşiflaksi ve kesildiğinde rebound eozinofili bildirilmiştir. Hem M hem L-HES'de etkilidir. Prednizolon ile eozinofil sayısı 1000/mm3 altına inince başlanması önerilir. 750 mg IV 4 haftada bir kullanım ile hastaların steroid dozlarını azaltmak veya kesmek mümkün olmuştur.

Kaynaklar

1. Kuang F.L. Approach to Patients with Eosinophilia. Med Clin North Am. 2020:104;1-14.
2. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. Clin Transl Allergy. 2019:25;9:36.
3. Hu Z, Boddu PC, Loghavi S, et all. A multimodality work-up of patients with Hypereosinophilia. Am J Hematol. 2018:93;1337-1346.
4. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol:2019;1149-1167.
5. Cossarizza A, Chang HD, Radbruch Aur. Et all. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). J Immunol. 2019:49;1457-1973.
6. Béné MC, Le Bris Y, Robillard N. Et all. Flow cytometry in hematological nonmalignant disorders. Int J Lab Hematol. 2016:38;5-16.
7. Wang SA. The Diagnostic Work-Up of Hypereosinophilia. Pathobiology. 2019:86;39-52.
8. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2015:126;1069-77.

Tablo 1 Klonal eozinofilide görülen genetik anormallikler

	Kromozom anormalliği	***Moleküler genetik anormallik***
KEL	Klonal ancak özgün değil	En sık EZH2, SETBP1, ASXL1, TET-2
PDGFRA	CHIC2 mikodelesyonu; PDGFRA-FIP1L1 veya >30 başka partner gen	
PDGFRB	t(5;12)(q31–q33;p12); PDGFRB-ETV6 veya 30 başka partner gen	
FGFR1	t(8;13)(p11;q12)/?/FGFR1 t(8;11) (p11;p15)/ZMYM2/FGFR1; t(8;22) (p11;q11) BCR/FGFR1 veya 14 başka partner gen	

Referans 7'den değiştirilerek alınmıştır.

46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

SANAL KONGRE

Bildiri Özetleri
Başkanın Seçtikleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

BS-01 Referans Numarası: 98

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA PROGNOZUYLA İLİŞKİLİ PROTO-ONKOGEN ADAYLARININ TRANSKRİPTOMİK ANALİZLERLE BELİRLENMESİ

Esra Esmeray[1], Deniz Kurşun[1], Burcu Akman[1], Xiaozhou Hu[1], Hongling Yuan[1,2], Ayça Erşen Danyeli[3,4], İnci Alacacıoğlu[5], Sermin Özkal[3], Tevfik Hatipoğlu[1], Aybüke Olgun[5,6], Taner Kemal Erdağ[7], Can Küçük[1,8]

[1]İzmir Uluslararası Biyotıp Ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi; İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir
[2]Onkoloji Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[3]Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[4]Patoloji Bölümü, Altunizade Hastanesi, Acıbadem Üniversitesi, İstanbul
[5]Hematoloji Bilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[6]İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
[7]Kulak, Burun Ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
[8]Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Giriş: Mantle hücreli lenfoma (MCL), çoğunlukla naif B, nadiren de hafıza B hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu meydana gelen agresif bir Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) alt türüdür. MCL olgularının karakteristik özelliği, tümör dokularında CCND1 ve SOX11 genlerinin yüksek ifadesidir. Protein kodlayan genler yanı sıra uzun kodlamayan genlerin hücre çoğalması ve kanserogenez gibi işlemlerde rol aldığı bilinmektedir. Ne var ki, MCL gelişimine katkı koyan ve sağkalımla ilişkili genlerin çoğu belirlenmemiştir. Bu çalışmada, tüm transkriptom analizleriyle MCL tümör dokularında anlamlı ölçüde upregüle olan ve MCL sağkalımıyla ilişkili proto-onkogen adayları ve bu genlerin MCL prognozuyla ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Tanı esnasında otuz iki MCL hastasından temin edilen tümör doku RNA örnekleri yanı sıra kontrol grubu RNA örnekleri (iki naif B hücre, bir hafıza B hücre, ve bir sentrosit örneği) kullanılarak tüm transkriptom dizileme deneyleri gerçekleştirildi. Kontrol örneklere kıyasla ifadesi anlamlı biçimde artan transkriptler DESeq2 programı aracılığıyla belirlendi. İstatiksel olarak en anlamlı artış gösteren ve literatürde onkogenik aktivitesi rapor edilmiş ilk 10 mRNA ve lncRNA belirlendi. Survival ve Survminer adlı R programları kullanılarak, transkript ifade seviyelerinin yüksek veya düşük olmalarına göre ikişerli gruplara ayrılmış olan MCL olgularının sağkalım analizleri yapıldı. lncRNA veya mRNA ifade seviyeleriyle MCL hastalarının genel sağkalımı arasındaki ilişkinin istatiksel anlamı log rank testiyle değerlendirilerek Kaplan-Meier sağkalım eğrileri oluşturuldu.

Sonuçlar: Toplamda 1304 adet lncRNA ve 7705 adet mRNA'nın ifade seviyelerinin MCL olgularında anlamlı şekilde (Padj<0.01) arttığı gözlemlendi. Önceki çalışmalarda rapor edildiği gibi, SOX11 ve CCND1 ifadesi en çok artış gösteren mRNA'lar, ROR1-AS1 ise ifadesi en çok artan lncRNA'lar arasındaydı. On protein kodlayan proto-onkogen adayından 5'i MCL sağkalımını istatiksel olarak önemli ölçüde tahmin edebildi. Bu beş prognostik gen içinde FSTL1, TNS1, VWF genlerinin yüksek ifadesi kötü sağkalım, VCAM1 ve SOX11 genlerinin yüksek ifadesi ise iyi sağkalımla ilişkiydi. On proto-onkogen adayı lncRNA içerisinde MIR100HG yüksek ifadesinin kötü sağkalım, DNM3OS, FTX, ve PCA3 lncRNA'ların yüksek ifadelerinin ise iyi sağkalımla ilişkili olduğu gözlemlendi.

Tartışma: Özet olarak, bu çalışmada tüm transkriptom analizleri aracılığıyla MCL gelişimiyle ilişkili yeni proto-onkogen adayları belirledik. Bu genlerin MCL gelişimine katkı koyup koymadığı işlevsel deneyler içeren yeni projelerle ortaya konabilir. Sağkalımı tahmin eden transkriptlerin ifade seviyelerinin tanı esnasında belirlenip prognozun değerlendirilmesi MCL hastaları için daha uygun tedavilerin seçilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, tüm transkriptom dizileme, lncRNA, mRNA, proto-onkogen, prognoz, genel sağkalım

■ Pediatrik Akut Lösemiler

BS-02 Referans Numarası: 236

RELAPS / REFRAKTER PREKÜRSÖR B-HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA BLİNATUMOMAB TEDAVİSİ SONUÇLARI

Adalet Meral Güneş[1], Melike Sezgin Evim[1], Sema Anak[2], Yöntem Yaman[2], Musa Karakükçü[3], Ekrem Ünal[3], Zühre Kaya[4], Ülker Koçak[4], Namık Özbek[5], Neşe Yaralı[5], Emin Kürekçi[6], Deniz Yılmaz Karapınar[7], Yeşim Aydınok[7], Talia İleri[8], Elif İnce[8], Salih Güler[1], Murat Elli[2], Ebru Yılmaz[3], Serap Kırkiz[4], Hamiyet Hekimci[7], Hasan Çakmaklı[8], Dilek Gürlek Gökçebay[5], Zeynep Karakaş[9], Serap Karaman[9], Emine Zengin[10], Nazan Sarper[10], Başak Adaklı Aksoy[11], Tunç Fışgın[11], Şebnem Yılmaz[12], Hale Ören[12]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ,
[2]Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[5]Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[6]Lösante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[7]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji
[9]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[10]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji
[11]Altınbaş Üniversitesi Medikalpark Bahçelievler Hastanesi , Çocuk Hematoloji
[12]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Hematoloji

Giriş: Pediatrik akut lenfoblastik lösemili (ALL) olgularda hastalıksız sağ kalım %90'lara ulaşmıştır. Relaps halen tedavi başarısını etkileyen en önemli sorundur. Blinotumomab; CD-3 pozitif T-hücrelerinin CD19 pozitif lenfoblastlarını tanınmasını sağlayan bispesifik monoklonal antikordur. Etkinlik ve yönetilebilir toksik etkilerinden dolayı relaps/refrakter pre-B ALL tedavisinde onaylanmıştır.

Amaç: Ülkemizde relaps/refrakter pre-B ALL'li çocuklarda kullanılan blinatumomabın etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Çalışma Türk Pediatrik Hematoloji lösemi alt grubu tarafından planlandı. Türkiye'deki merkezlerden 2012-2019 tarihleri arasında relaps/refrakter pre-B ALL'li blinatumomab tedavisi almış çocukların verileri retrospektif olarak incelendi.

Sonuçlar: Toplam 11 merkezden 36 hasta verisi değerlendirildi. E/K:21/15, yaş ortancası 2 yaş 7 ay (2,5 ay – 15 yaş 5 ay) olup, relaps için geçen süre ortanca 1 yıl 7 ay (4 ay - 3 yıl 9 ay) idi. Tüm olgularda relaps sonrası CD19 pozitifti. Olguların %47'si (n=17/36) HKHN sonrası, %53'ü (n=19/36) ALL kemoterapi tedavi sonrası relaps olmuştu. Blinatumomab 28 günlük kürler şeklinde verildi. Olguların %67'sine (n=24/36) tek kür, %33'üne (n=12/36) 2 kür uygulandı. Blinotumomab verilmesinden son izlem tarihine kadar geçen süre ortanca 6 ay(1-59 ay)dı.

Blinatumomab verilme zamanlamasına göre hastalar 3 grupta incelendi.

Grup I: Primer refrakter n=2(%6),

Grup II: I. Tam remisyonda HKHN sonrası relaps olan n=3(%8)

Grup III: II.tam remisyon sonrası relaps n=31(%86). Bu hastaların %45'i (n:14/31) HKHN sonrasında II. relaps olan olgulardı. Diğerleri ise %55(n:17/31) I. relaps tedavisi sonrası blinatumomab aldı.

Gruplara göre tedavi sonuçları;

Grup I deki tüm (n=2) hastalara HKHN yapıldı ve halen yaşamaktadırlar.

Grup II'deki hastaların sadece 2'sine (n:2/3) HKHN yapılabildi, diğer hasta dirençli hastalıkla kaybedildi. Nakil olan n:2 hastadan biri halen sağlıklı yaşamakta olup, diğeri hastalıklı olarak yaşamaktadır.

Grup III'de HKHN sonrasında relaps olup bilinatumomab alan hastaların (n:14/31); %50(n:7/14)'ne II. kez HKHN yapılabildi ve sağ kalım oranı % 57 (n=4/7) bulundu. Diğerleri (n:3/7) refrakter hastalıkla kaybedildi. Bu grupta HKHN yapılamayan n:7 (n:7/14) olgunun hepsi refrakter hastalıkla öldüler.

Grup III'teki I.relaps tedavisi sonrasında blinatumomab alan n:17/31 olgunun; sadece n:8'sine HKHN yapılabildi ve % 63 (n:5/8) sağlıklı yaşarken diğerleri refrakter hastalıkla kaybedildi. Diğer n:9 olgu ise nakil yapılamadan öldüler.

Olgular blinotomumab öncesi kemik iliğindeki blast sayısına göre incelendiğinde; A grubu; %5-25 blast sayısı(n=18/36), B grubu(n=18/36) ise > % 25 blast sayısına sahipti. A grubundaki hastaların % 83 üne (n=15/18) HKHN yapılabilirken, B grubundaki hastaların sadece n=4 (n=4/18) %22 sine HKHN yapılabildi.

Sonuç olarak; blinatumomab sonrasında %53 olguya (n= 19/36) HKHN yapılabildi. Bunların % 63'ü halen sağlıklı yaşamaktadır.

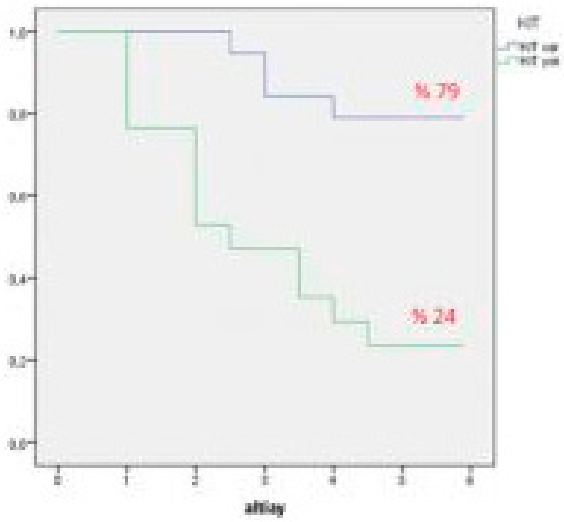
HKHN yapılan ve yapılamayan hastaların genel sağ kalımı 6.ayda (%79;%24) ve 12. ayda (%58;%12) anlamlı farklı bulundu (p< 0,0001 Şekil I ve Şekil II).

Çalışma sonunda %61 (n=22/36) hasta refrakter hastalıkla kaybedildi.

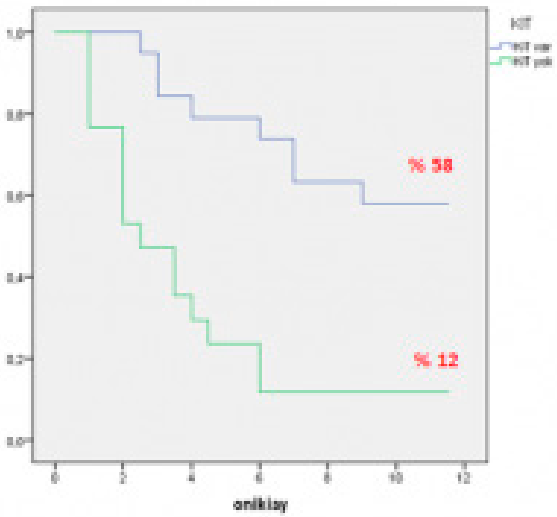
Tedavi sırasında bildirilen en sık yan etkiler; ateş, baş ağrısı, hipotansiyon ve miyalji olup; sırasıyla hastaların %20(n=7/35), %12(n=4), %12 (n=4) ve %12(n=4) bildirildi. Yan etkiden dolayı kaybedilen hasta olmadı.

Tartışma: Bu çalışma, relaps/refrakter pediatrik pre-BALL'de kemoterapiye ek olarak, blinatumomab ile immünoterapötik bir yaklaşımın HKHN'ne olanak sağladığını ve yaşam oranını artırdığını göstermektedir. Özellikle blast sayısı < %25 olan vakalarda uygulandığında HKHN gidebilme oranının yüksek olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Relaps, Lenfoblasrik Lösemili, Çocuk, Blinatumomab



Şekil 1. Altı aylık genel sağ kalım



Şekil 2. On iki aylık genel sağ kalım

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

BS-03 Referans Numarası: 127

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE FARKLI ANTİJENLERE YÖNELİK ŞİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR MULTİVİRUS SPESİFİK T HÜCRE (CAR-VST) TEDAVİSİ

Erden Atilla, Pinar Ataca Atilla, Malcolm Brenner, Maksim Mamonkin

Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy

Giriş: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sonrasında gelişen immünosupresif dönemdeki viral enfeksiyonların tedavisinde donor kaynaklı multi-virüs spesifik T hücre (VST)lerin adoptif transferi birçok merkezde başarılı şekilde uygulanmaktadır. VST'ler uzun dönem alıcıda kalmaları ve antiviral aktivitelerini graft-versus host hastalığını arttırmadan göstermeleri açısından avantajlıdır. Relaps refrakter akut myeloid lösemide (AML) şimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisi önemli bir tedavi alternatifidir. Bu çalışmada, donor kaynaklı multivirüs spesifik T hücrelerin CD7 CAR, CLL-1 CAR,CD33 CAR ve CD123 CAR ile transdüksiyonu ile antilösemik ve antiviral etkinin birlikte sağlanması hedeflenmektedir.

Materyal ve Method: Çalışmamızda merkezimizde sentezlenmiş ve daha önceden etkinliği belirlenmiş olan CD7, CLL-1, CD33, CD123 hedeflerine yönelik CAR yapıları kullanılmıştır (Gomes Da Silva et al, Tashiro et al, Atilla et al (yayın aşamasında)). Multi-virüs spesifik T hücre üretiminde 1. stimülasyon periferik kandan elde edilen mononükleer hücrelerin OKT3/CD28 ile aktivasyonu ile sağlanmıştır. EBV, CMV ve adenovirus antijenleri (LMP2,LMP1,EDNA1,PP65,JE-1,Pen,Hexon) periferik mononükleer hücreler ile karşılaştırılmıştır. CLL-1, CD33 ve CD123'ten farklı olarak CD7 antijeni lenfositlerde de bulunduğundan şimerik antijen reseptör T hücre tedavisi sonrasında T ve NK hücrelerde ciddi baskılanmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle, CD7 gen bölgesi CRISPR/Cas9 yöntemiyle işlemin 3. gününde ayrılmıştır. T hücre transdüksiyonu daha önce belirtildiği gibi yapılmıştır (Salvoldo et al, 2011). İkinci stimülasyonda K562 hücreleri, aktive T hücreler ve virüs spesifik T hücreler belli oranda karıştırılmıştır. T hücrelerin fenotipleri (anti-insan CD45, CD4, CD8, CD45RA, CD3, CCR7) ve transdüksiyon etkinliği flow sitometrik olarak belirlenmiştir (Gallios, Beckman Coulter). Sitokin salınımının (IFN gama) değerlendirilmesinde ELISPOT tekniğinden yararlanılmıştır. Elde edilen CAR yapılarının aktive T hücrelerindeki işlevselliklerini karşılaştırmak için THP-1, Molm 13 ve KG1a hücre kültürlerinde 1:4 efektör:hedef oranlarında sitotoksisite analizi yapılmıştır

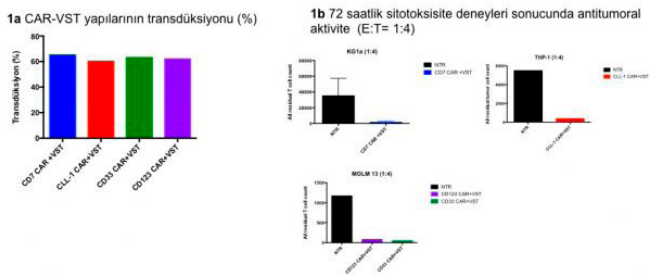
Bulgular: Multi-virüs spesifik T hücreler üretiminde birinci stimülasyon sonrası hücrelerde CD4 T lenfosit hakimiyeti vardır. CD7 gen bölgesi ayrılan ve ayrılmayan örneklerin fenotipleri arasında farklılık saptanmamıştır. VST'lerin CAR transdüksiyonu öncesi IFN gamma salınımları multivirus spesifiktir. CD7/CLL-1/CD33/CD123 CAR yapıları VST'lere başarılı şekilde transdükte edilmiştir (%60-70) (Şekil 1a). Transdüksiyon sonrası CAR-VST yapılarının IFN gamma salınımları multivirüs spesifiktir. Transdüksiyon sonrası tüm CAR-VST CD4 ve CD8 T lenfositlerde naive (CD45+CCR7+) ve santral hafıza hücreler (CD45-CCR7+) dominanttır. Efektör: Hedef oranı 1:4 olan 72 saatlik sitotoksisite çalışmalarında anlamlı antitumoral etkinlik gösterilmiştir (Şekil 1b).

Sonuç: AML tedavisinde hem antiviral hem de antitumoral etkinliği sağlama amacıyla CAR-VST transdüksiyonu başarıyla yapılmıştır. Tüm antijen hedeflerinde antitumoral ve multivirüs spesifik antiviral etkinlik gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Şimerik reseptör T hücre, multivirüs spesifik T hücre

Kaynakler

1. Gomes-Silva D, Atilla E, Atilla PA,et al. CD7 CAR T Cells for the Therapy of Acute Myeloid Leukemia. Mol Ther.2019 Jan 2;27(1):272-280.
2. Tashiro H, Sauer T, Shum T, et al. Treatment of Acute Myeloid Leukemia with T Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors Directed to C-type Lectin-like Molecule 1. Mol Ther. 2017 Sep 6;25(9):2202-2213.
3.Atilla PA, McKenna K, Watanabe N, Mamonkin M, Brenner M, Atilla E. Combinatorial Targeting in Acute Myeloid Leukemia (in publication)



Şekil 1

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

BS-04 Referans Numarası: 158

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTA GRUBUNDA ASPİRİN ETKİNLİĞİ VE DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ilgın Koçak Göktürk[1], Fatih Yeşildal[3], Işıl Erdoğan Özünal[2], Ali Hakan Kaya[4], Güven Yılmaz[5], Olga Meltem Akay[6], Erman Öztürk[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı
[4]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[6]Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Kronik Miyeloproliferatif Neoplazi (KMPN) hasta grubunda, Aspirin etkinliği ve verilme şekli tartışma konusudur. KMPN hasta grubunda Aspirin etkinliğinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. Özellikle ET tanılı hastalarda Aspirin tedavisine rağmen trombotik komplikasyonların yaşanmasının, artmış trombosit yapımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın yapılmasının amacı, KMPN tanılı hastalarda kullanılan Aspirinin etkinliğini incelemek ve Aspirin tedavisine rağmen gelişebilen trombozların sebebinin aydınlatılmasına katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kontrollü, prospektif, kesitsel bir araştırma olarak çalışmaya 27'si Esansiyel Trombositemi (ET) ve 11'i Polisitemia Vera (PV) olmak üzere, 100 mg/gün aspirin kullanan 38 kişi hasta grubu olarak; KMPN tanısı olmayan, 100 mg/gün aspirin kullanan 30 kişi kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin immatür trombosit fraksiyonu (IPF), serum Tromboksan B2 (TXB2), idrar 11-dehidro TXB2 düzeylerinin ölçümü ile ışık transmisyon agregometride (LTA) Araşidonik Asit (AA) ve Adenozin Difosfat (ADP) ile agregasyon testleri yapıldı. LTA-AA ile rezidü trombosit agregasyonu >%20 ve/veya LTA-ADP ile rezidü trombosit agregasyonu >%50 olan hastalar, aspirin dirençli olarak kabul edildi.

Bulgular: Olguların yaşları, cinsiyet dağılımları, vücut kitle indeksleri, sigara kullanım oranları benzer olup; hasta grubunun IPF mutlak değer ölçümleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,008). Hidroksiüre kullanım oranları arttıkça, IPF mutlak değerleri (p=0,001) ve MPV değerlerinin (p=0,018) azaldığı yönünde bir ilişki olduğu gözlendi. Hastaların IPF mutlak değeri arttıkça MPV değerinin de arttığı (p<0,001) görüldü. IPF mutlak değeri ile serum TXB2 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (p=0,271). Hasta grubunun TXB2 değeri, kontrol grubuna göre yüksek saptanırken (p=0,003); 11-dehidro TXB2 düzeylerinin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü (p=0,45). Tromboz öyküsü olan ET grubu olguların TXB2 değeri, tromboz öyküsü olmayan ET grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,031). Gruplar arasında LTA ile bakılan trombosit agregasyon testlerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,513).

Sonuç: KMPN tanılı hasta grubunda IPF mutlak değeri, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde (p=0,008) yüksek olup; günlük pratikte IPF mutlak değeri ölçümü her zaman mümkün olmayacağı için, immatür trombosit fraksiyonu hakkında yol göstermesi adına IPF mutlak değeri yerine, aralarında çok güçlü pozitif yönlü ilişki bulunan MPV değeri dikkate alınabilir. LTA ile gruplar arasında fark görülmemesi literatürdeki verilerle uyumlu olmasına karşın, tam tersi literatür verileri de mevcuttur. IPF ve serum TXB2 düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olması, fakat idrar 11-dehidro TXB2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmaması, TXB2 yarılanma ömrü göz önüne alındığında artmış trombosit döngüsü nedeniyle Aspirin tarafından inhibe edilmemiş trombositler olduğunu gösterdi. Bu sorunu aşmak için günümüzde Aspirinin bölünmüş dozlarda kullanımının faydasını gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Fakat bu alanda yüksek doz Aspirin, bölünmüş doz Aspirin veya diğer tromboprofilaksi ajanları arasında karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. İyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: aspirin direnci, tromboz, ışık transmisyon agregometri, LTA, IPF, serum tromboksan B2, idrar tromboksan B2, TXB2

DÜZELTME / ERRATUM

BS-04 nolu bildiride yazarın isteği üzerine Fatih Yeşildal ismi ve kurum bilgisi çıkarılmış olup, yapılan düzeltme aşağıda sunulmuştur.

BS-04 Referans Numarası: 158

KRONİK MİYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİ HASTA GRUBUNDA ASPİRİN ETKİNLİĞİ VE DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Ilgın Koçak Göktürk[1], Işıl Erdoğan Özünal[2], Ali Hakan Kaya[3], Güven Yılmaz[4], Olga Meltem Akay[5], Erman Öztürk[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim DalıİnfeksiyonveDestekTedaviler

BS-05 Referans Numarası: 244

HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA COVID-19 SIKLIĞI VE SEYRİ-ÇOK MERKEZLİ KAYIT ÇALIŞMASI

Sinem Civriz Bozdağ[1], Güldane Cengiz Seval[1], Lale Aydın Kaynar[2], Selami Koçak Toprak[1], Mustafa Baydar[3], İpek Yönal Hindilerden[4], Fehmi Hindilerden[5], Ferda Can[6], Ufuk Demirci[7], Umut Yılmaz[8], Muhlis Cem Ar[8], Münci Yağcı[2], Cem Selim[9], Meral Beksaç[1], Boran Yavuz[10], İdris İnce[11], Zeynep Tuğba Güven[3], Vildan Gürsoy[12], Ahmet Muzaffer Demir[7], Tekin Aksu[13], Şule Ünal[13], Ömür Gökmen Sevindik[14], Zeynep Arzu Yeğin[2], Ayşe Hilal Küçükdiler[9], Pervin Topçuoğlu[1], Nil Güler[15], Muzaffer Keklik[3], Ali Doğan[16], Zübeyde Nur Özkurt[2], Volkan Baş[7], İrfan Yavaşoğlu[9], Senem Maral[17], Leylagül Kaynar[3], Neslihan Andıç[18], Meltem Kurt Yüksel[1], Bülent Zülfikar[19], Veysiye Hülya Uzel[20], Esra Turan Erkek[21], Arzu Akyay[22], Sevil Sadri[14], Ali Zahit Bolaman[9], Reyhan Küçükkaya[23], Güner Hayri Özsan[10]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Gazi Üniversitesi
[3]Erciyes Üniversitesi
[4]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
[5]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hematoloji Kliniği
[6]Ankara Şehir Hastanesi
[7]Trakya Üniversitesi
[8]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
[9]Adnan Menderes Üniversitesi
[10]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji
[11]Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[12]T.C Sağlık Bakanlığı Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[13]Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Hematoloji
[14]Medipol Mega Hastanesi
[15]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji
[16]Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
[17]Dışkapı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[18]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
[19]İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji
[20]Dicle Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji
[21]TC Sağlık Bakanlığı Dr. L. Kırdar Kartal Şehir Hastanesi Erişkin Hematoloji
[22]Malatya İnönü Üniversitesi
[23]İstanbul

SARSCov2 infeksiyonunun hematolojik hastalıklardaki seyri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Özellikle hematolojik malignitelerde ve immunsupresif tedavi altındaki benign hematolojik hastalıklardaki klinik seyrin daha ağır geçebileceği, yoğun bakım ihtiyacının ve ölüm riskinin genel popülasyona göre daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Biz de bu amaçla Türkiye'deki 21 farklı merkezden retrospektif olarak SARS-Cov2 infeksiyonu geçiren ve hematolojik hastalık nedeni ile takipte olan hastalarının verilerini toplamayı amaçladık.Çalışma için Sağlık Bakanlığından onay alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri yanında hematolojik hastalık ile ilgili durumları,COVID klinikleri, hospitalizasyon,tedavi ve

sağkalım verileri değerlendirildi.Çalışmamıza 121 hematolojik malignite ve 19 benign hematolojik hastalık nedeni ile takip edilen hasta dahil edilmiştir. Hematolojik malignite nedeni ile takip edilen hastaların ortanca yaşı 60(1-91)dır ,38 'i kadın ,83'ü erkek'tir. Vakaların %52,8'ünde ek en az 1 komorbidite mevcuttur ve %5.8'inin aktif olarak sigara içtiği gözlenmiştir. Hastaların %36.7'sinde temas öyküsü olduğu gözlenmiştir.Hastaların tanıları incelendiğinde en sık Akut myeloblastik lösemi(%21),Non Hodgkin lenfoma (%21) ve Multipl myelom(%19) tanısı olan hastalarda COVID saptanmıştır.Tanılarına göre hastaların dağılımı Tablo1 'de gösterilmiştir. Hematolojik malignite açısından vakaların %54'ünün remisyonda hastalık ile izlendiği saptanmıştır. Hastaların tedavi süreçleri ile ilgili ayrıntılı bilgi Tablo1 'de yer almaktadır. Hastaların sadece %12'sinde semptom gözlenmemiştir. Hastaların klinikleri ile detaylı bilgiler Tablo 2 'de yer almaktadır. Otuz yedi hastaya sadece bilgisayarlı tomografi ile tanı konulmuş geri kalan tüm hastalarda PCR pozitifliği gösterilmiştir. Hastaların COVID tanısı aldıklarındaki laboratuar bulguları Tablo3'dedir. On hasta ayaktan takip edilmiş diğer hastalar hastaneye yatırılmıştır. Kırk-iki hastada yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Yüz hastaya hidroksiklorokin, 65 hastaya azitromisin ve 52 hastaya faviripavir tedavisi verilmiştir. Altmış sekiz hastaya profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin verilmiştir.Konvelasan plazma verilen hasta sayısı 9'dur. Altı hastaya tocilizumab,5 hastaya steroid, 5 hastaya intravenöz immunglobulin, 3 hastaya plazmaferez, 1 hastaya ise anakinra ve ruksolitinib tedavisi Hemofagositik lenfohistiositoz nedeni ile verilmiştir. Vakaların %29,7'si kaybedilmiştir.COVID tanısı ile ölüm arası süre ortanca 15 (0-79)gündür.Kayıt çalışmamıza 19 benign hematolojik hastalık tanısı ile izlenen onikisi kadın yedisi erkek hasta dahil edilmiştir. Ortanca yaş 58(12-86)'dır. Dokuz hastada komorbidite eşlik etmiştir. Bir hastada sigara eskiden içtiği ve bıraktığı diğer hastaların sigara içiciliği olmadığı gözlenmiştir. Temas öyküsü 7 hastada saptanmıştır. Tanılarına & hastalık durumlarına ait bulgular Tablo1 'de ve klinik verileri ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Üç hasta tedavisiz izlenirken, diğer hastalar aktif tedavi döneminde-ki hastalardır. Üç hasta ayaktan takip edilmiştir, diğer hastalar hastanede yatırılarak takip edilen hastalardır. Hastaların tanı anındaki laboratuar bulguları Tablo3'dedir. Bir hastanın tedavi verisine ulaşılamamıştır diğer tüm hastalar hidroksiklorokin tedavisi almıştır. On üç hastaya azitromisin,8 hastaya ise faviripavir tedavisi verilmiştir. Hemofagositik lenfohistiositoz nedeni ile 1 hasta tosilizumab tedavisi diğer hasta ise anakinra tedavisi almıştır. Konvelasan plazma tedavisi verilen bir hasta bulunmaktadır. Üç hasta takipte hayatını kaybetmiştir(%15,7).Sonuç olarak, hematolojik hastalık tanısı ile izlenen bireylerde SARSCov2 infeksiyon kliniğinin çok nadiren asemptomatik seyrettiği gözlenmiştir. Klinik semptomlar genel popülasyona benzer oranlarda seyretse de daha uzun hopitalizasyon ve yoğun bakım desteğine ihtiyaç gözlenmektedir. Hastalığın mortalitesinin de genel popülasyondan yüksek seyretiği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: SARSCov2 COVID-19

Tablo 1. Hastaların demografik ve hastalık verileri

	Malign(n:121)	Benign(n:19)
Yaş ortanca (min-maks)	60(1-91)	37(12-86)
E/K	83/38	12/7
Hematolojik hastalık tanı	AML:26 NHL:26 MM:24 MDS:12 Hodgkin:8 ALL:6 KLL:6 KMPH:5 KML :5 KMML:2 Histiositoz:1	ITP:5 AA:4 TTP:2 Atipik HUS:1 CVID:1 OHA:1 Talasemi majör.1 Talasemi intermedia:1 Diamond blackfan:1 Osteopetrosis:1 Hemofili:1
Komorbidite	64(%52,8)	9(%47)
Sigara öyküsü		
Aktif içici	7(%5,8)	1(%5,2)
Bırakmış	48(%39)	1(%5,2)
Hiç içmemiş	41(%33)	15(%78,9)
Veri yok	25(%20)	2(%10,5)
Temas	44(%36,7)	7(%36,8)
Hastalık durumu	Remisyon :66 Aktif hastalık:55	Takipte :3 Aktif hastalık:16
Tedavi		
Tedavi almayan	8	3
İndüksiyon/konsolidasyon/idame	58/7/8	16
Palyatif/kurtarma/diğer tedaviler	0/17/11	0/2
OPHKN/APHKN	1/10	
Aplazi(n)	19	3

Tablo2. Hastaların klinik bulguları

	Malign(n:121)	Benign(n:19)
Klinik		
Asemptomatik	16(%14)	2(%10,5)
Semptomatik	105(%86)	17(%89,5)
Klinik		
Ateş	85(%80)	8(%47)
Öksürük	56(%53)	16(%94)
Nefes darlığı	54(%51)	1(%5)
Kas ağrısı	21(%20)	3(%17)
İshal	3(%2)	2(%11)
Halsizlik	25(%23)	0
Boğaz ağrısı	0	0
Baş ağrısı	0	2(%11)
Anosmi	0	1(%5)
Semptomdan tanıya kadar geçen süre	2(0-14)	2(0-14)
Ortanca(min-maks)		
Ateşli gün sayısı	3(1-20)	3(2-9)
Ortanca(min-maks)		
AC dışı organ tutulumu		
Miyokardit	6	1
Karaciğer	1	0
Böbrek tutulumu	0	1
Karaciğer	1	0
Cilt	1	0
Nörolojik	2	0
Tromboz	2	0
COVID ciddiyeti		
asemptomatik /hafif Hastalık/Pnömoni/Ciddi pnömoni/ARDS/Sepsis/Septik Şok	3/39/34/31/2/8/4	2/5/9/1/1/1
Hemofagositik lenfohistiositoz(HLH) gelişimi	16	3
Hemofagositik lenfohistiositoz(HLH) günü ortanca(min-max)	8(2-30)	5(4-12)
COVID tanı yöntemi	31/53/37	7/8/4
PCR /PCR+BT /BT		
Hospitalizasyon	42	16
Servis /YBÜ	20/22	2/14

Tablo 3. Hastaların laboratuar bulguları

COVID saptandığında Lökosit sayısı	3330(10-64460)
COVID saptandığında Lenfosit sayısı	785(0-9300)
COVID saptandığında nötrofil sayısı	2005(0-17680)
COVID saptandığında En düşük lenfosit saptanan gün	3(1-27)
COVID saptandığında Plt sayısı	126(4-596)
Ferritin	1209(17-65000)

46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

SANAL KONGRE

Bildiri Özetleri
Sözel Bildiriler

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

SS-01 Referans Numarası: 126

AKUT MYELOİD LÖSEMİNİN ŞİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE İLE TEDAVİSİNDE ÇOKLU ANTİJEN HEDEFLEME STRATEJİSİ

Pinar Ataca Atilla, Katie Mckenna, Haruko Tashiro, Norihiro Watanabe, Maksim Mamonkin, Malcolm Brenner, Erden Atilla

Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy

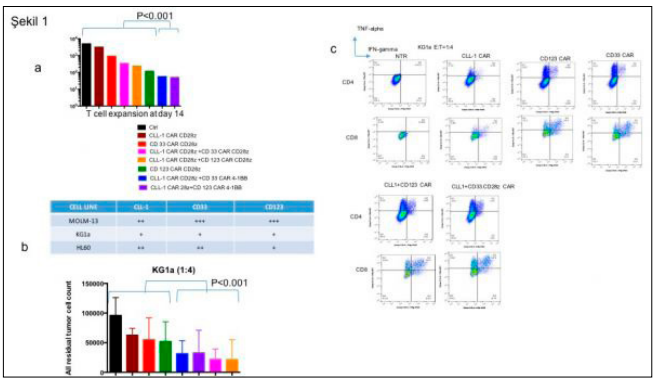
Giriş: Kimerik Antijen Reseptör T (CAR T) hücreleri ile tek bir lösemi ilişkili antijeni hedefleyerek akut myeloid lösemiyi (AML) güvenli ve etkili bir şekilde tedavi etme çabaları sınırlı başarı elde etmiştir. Bu çalışmada, iki farklı AML ile ilişkili antijene yönelik kimerik antijen reseptörünün çoklu ekspresyonunun, tümör eradikasyonunu arttırıp arttırmayacağını ve myeloid antijenlerin heterojen ekspresyonunun olduğu nüksleri engelleyeyip engellemeyeceğini belirledik.

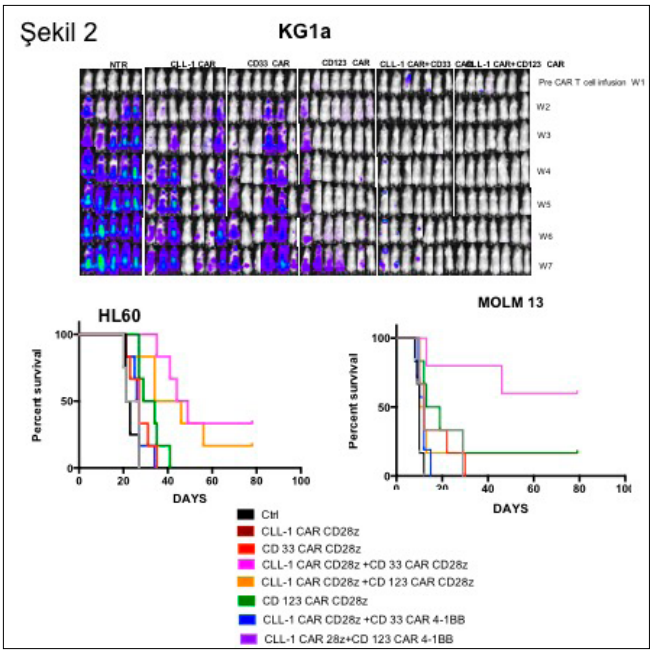
Yöntem ve Gereçler: Bu deneylerde tarafımızca çeşitli klonlama yöntemleriyle oluşturulan CD123 ve CD33 hedeflerine yönelik 4-1BBz veya CD28z ek uyarıcı bölgeleri içeren CAR T hücrelerin şu anda klinik çalışması devam eden CLL-1.CD28z.CD8 CAR T hücreleriyle ko-transdüksiyonu gerçekleştirilmiştir (NCT04219163). T hücrelerin hücre kültüründe ekspansiyonları takip edilip fenotipleri ve transdüksiyon etkinliği flow sitometrik olarak belirlenmiştir (Gallios, Beckman Coulter). Elde edilen CAR yapılarının aktive T hücrelerindeki işlevselliklerini karşılaştırmak için THP-1, HL60, Molm 13 ve KG1a hücre kültürlerinde çeşitli efektör:hedef oranlarında sitotoksisite analizi yapılmıştır. In vivo agresif tümör modellerinde (HL60,Molm13 ve KG1a) NOD.SCID IL-2Rg-/-3/GM/SF (NSGS) fareler tumor engraftmanı yapıldıktan sonra 6. günde CAR T hücreleri enjekte edilmiştir. Anti-tümör aktivite bioluminesans (IVIS, Perkin Ermer) görüntüleme ile ölçülmüştür.

Sonuçlar: Yüksek seviyelerde gen transferi ve ekspresyonu hem tekli (CD33.4-1BBζ, CD123.4-1BBζ, CD33.CD28ζ, CD123.CD28ζ, CLL-1 CAR) hem de ko-transdüksiyonla CD33/CD123.4-1BBζ or CD33/CD123.CD28ζ) elde edilmiştir. Ancak tekli transdüksiyondaki toplam CAR ekspresyonu %70-80 iken ko-trandüksiyonlarda bunun biraz altındadır (%60-70). CD28 ko-stimülatör yapı içeren CAR'lar CAR spesifisitesinden bağımsız olarak 41BB ko-stimülatör yapı içeren CAR'lara göre daha hızlı ekspanse olmuştur (p <0.001)(Şekil 1a). Efektör: Hedef oranı 1:4 olan 72 saatlik sitotoksisite çalışmalarında çoklu antijen hedefleme stratejisiyle sadece CLL-1 CAR T hücrelerden daha fazla antitümor etki gösterilmiştir. Dual ekspresyonun en fazla yarar sağladığı durum hedef antijenlerin az olarak sentezlendiği hücre serileridir (ör. KG1a düşük düzeyde CD123, CD33 ve CLL-1 ekspresyonuna sahiptir (Şekil 1b). Residüel tümörde antijen kaçağı tespit edilmemiştir. Mekanik olarak, çift ekspresyon, herhangi bir tümöre maruz kalındığında tek CAR T hücrelerine kıyasla daha yüksek pCD3ζ seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Artan pCD3ζ seviyeleri hem CD4 hem de CD8 T hücre popülasyonlarında artmış CAR T hücre degranülasyonu (CD107a ekspresyonu ile değerlendirilmiştir) ve artmış TNFα ve IFNɣ üretimi ile bağlantılı olarak bulunmuştur (p <0.001, Şekil 1d). In vivo, CD123/CD33.CD28ζ and CLL-1 CAR T hücreleri ile çoklu hedefleme, hedef antijenlerin çeşitli seviyelerini ekprese eden hücre serilerinde (KG1a, MOLM13 ve HL60) tümör kontrolünü sağlayıp, hayvanlardaki sağkalımı iyileştirmiştir (Şekil 2).

Sonuçlar: CD123/CD33.CD28ζ and CLL-1 CAR T hücreleri ile çoklu hedefleme, CD3ζ'nin daha fazla fosforilasyonu ile ilişkili CAR T hücre aktivasyonunu iyileştirerek, gelişmiş efektör fonksiyonu ile tümör kontrolünü sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, şimerik antijen reseptör T hücre, çoklu antijen hedefleme





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

SS-02 Referans Numarası: 100

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİ KESME KARARINDA KEMİK İLİĞİNDEKİ LÖSEMİK KÖK HÜCRE VARLIĞININ ÖNEMİ

Osman İlhan[1], Zehra Narlı Özdemir[2], Ayşenur Arslan[3], Müfide Okay[4], Şenay İpek[1], Klara Dalva[1], Güray Saydam[3], Celalettin İbrahim Haznedaroğlu[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik miyelositer lösemi hastalarının yaklaşık yarısı, birkaç yıl süre ile derin moleküler yanıt (MMR) elde ettikten sonra almakta oldukları tirozin kinaz inhibitörü (TKI) kesilerek tedavisiz remisyonda (TFR) kalabiliyorlar. Ancak TFR çalışmalarına katılan hastaların önemli bir kısmı MMR'ye ulaşmış olsalar bile moleküler nüks yaşıyor1. Kemik iliğinde sebat eden KML lösemik kök hücreleri (LSCs) bu nükslerden sorumlu olabilir2,3. Bu çalışmada (NCT04104035) özellikle MMR elde edilen KML hastalarında periferik kanda ve eş zamanlı kemik iliğinde KML lösemik kök hücre varlığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Ağustos 2019- Ağustos 2020 tarihleri arasında 38 kronik faz KML hastası dahil edildi. Tüm hastalardan çevre kanı (PB) örneği alındı ve 34 (%89,5) hastaya kemik iliği (BM) aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Hastaların demografik verileri, tam kan sayımı, çevresel kanda BCR-ABL IS düzeyi, almakta oldukları TKI çeşidi ve süresi kayıt altına alındı. Hücreler AÜTF Hematoloji Laboratuvarında Navios 2 (3 laser-10 colors, Beckman Coulter) cihazı ile elde edildi. KML lösemik kök hücresi, KML kök hücresi biyobelirteçleri olabilen

$CD45^+$ / $CD34^+$ / $CD38^-$ /$CD26^+$ moleküllerinin kombinasyonu ile tanımlandı. CD26-RPE, CD45-Krome Orange, CD34-PC7, CD38-APC-Alexa Fluor 750 kitleri kullanıldı ve Kaluza (Beckman Coulter) yazılımı ile analiz edildi. Tüm örneklerde 1.000.000 hücre sayıldı. CD26 ifade eden $CD45^+$ / $CD34^+$ / $CD38^-$ hücreler KML lösemik kök hücre (CD26 + LSC) olarak kabul edildi[4,5] (Figure 1).

Sonuçlar: Ortanca yaşı 49 yıl (26-87 yıl) olan 23 (%60,5) erkek, 15 (39,5%) kadın toplam 38 kronik faz KML hastası dahil edildi. Yedi (%18,4) hasta yeni tanı KML iken 19 (%50) hastada TKI tedavisi altında BCR-ABL pozitif hematopoez vardı. Hastaların 12 (%31,6) tanesi MMR hedefine ulaşmıştı. Yeni tanı hastalarda ortanca BCR-ABL, ortalama PB LSC ve ortalama BM LSC sırasıyla 56.332 IS (37.405-83.414 IS), 237.5 LSC/µL (16-737.5 LSC/µL) ve 805 LSC/10^6 hücre (134.6-2470 LSC/10^6 hücre) saptandı. BCR-ABL pozitif hematopoezi olan vakalarda ortanca BCR-ABL, ortalama PB LSC ve ortalama BM LSC sırasıyla 11.3 IS (0.024-147.690 IS), 14.2 LSC/µL (0-248.7 LSC/µL) ve 143.5 LSC/10^6 hücreydi (9-455.2 LSC/10^6 hücre). MMR hedefine ulaşmış hastalarda çevre kanında hiç KML lösemik kök hücresi tespit edilmedi. Kemik iliği LSC miktarı 281.1 LSC/10^6 hücre (3.1-613.7 LSC/10^6 hücre) bulundu (Tablo 1). Yeni tanı, TKI altında BCR-ABL hematopoezi pozitif olan ve MMR elde etmiş hastaların çevre kanı LSC miktarı karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı fark saptandı (p<0.001). Ortanca TKI kullanım süresi 12 aydı (0-185 ay). On dört (%41,2) hasta 1. kuşak, 19 (%55,9) hasta 2. kuşak TKI kullanıyordu. MMR ile takip edilen 12 hastanın kemik iliği LSC miktarları 1. ve 2. kuşak TKI kullanımı açısından benzer saptandı (p>0.05).

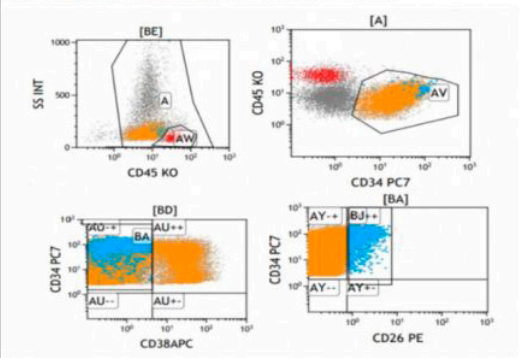
Tartışma: Çalışmamızda TKI tedavilerinin çevre kanında KML lösemik kök hücresi miktarını azaltma/yok etme konusunda etkin olduğunu, ancak kemik iliğinden KML kök hücresini eradike etmede yetersiz kaldıklarını gösterdik. TKI tedavileri ile BCR-ABL pozitif hematopoez etkin bir şekilde baskılanmasına rağmen, KML lösemik kök hücresi kemik iliğinde varlığını sürdürmektedir. Bu nedenle TFR' yi sağlamak ve sürdürmek için TKI kesilmeden önce kemik iliği örneklerinde KML lösemik kök hücresinin araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: kronik miyelositer lösemi, lösemik kök hücre, major moleküler yanıt

Kaynaklar

1. Mahon FX. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017 Dec 8;2017(1):102-109.
2. M. Houshmand et al. Chronic myeloid leukemia stem cells. Leukemia (2019) 33:1543–1556.
3. Tessa L. Holyoake and David Vetrie. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. Blood 2017 Mar 23;129(12):1595-1606.
4. Bocchia M, Sicuranza A, Abruzzese E, Iurlo A, Sirianni S, et al. Residual Peripheral Blood CD26(+) Leukemic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia Patients During TKI Therapy and During Treatment Free Remission. Front Oncol. 2018 May 30;8:194.
5. Ozdemir ZN, Uslu A, Toprak SK, Topcuoglu P, Dalva K, Ilhan O. Investigating the Presence of Chronic Myeloid Leukemia Leukemic Stem Cells (CML LSCs) in Patients with Tyrosine Kinase Inhibitors Who Achieved Cytogenetic / Molecular Response. Hem Disease Therapies: August 2018, JHDT-116.

Figür 1: KML lösemik kök hücresi (CD45+/CD34+/CD38−/CD26+)



Tablo 1: KML lösemik kök hücresinin değerlendirilmesi

	N (%)	BCR-ABL (IS)	PB LSC (LSC/µL)	BM LSC (LSC/10^6 hücre)
Yeni tanı (min-max)	7 (%18.4)	56.332 (37.405-83.414)	237.5 (16-737.5)	805 (134.6-2470)
TKI altında BCR-ABL+ hematopoez (min-max)	19 (%50)	11.3 (0.024-147.690)	14.2 (0-248.7)	143.5 (9-455.2)
TKI altında MMR (min-max)	12 (%31.6)	Negatif	0	281.1 (3.1-613.7)

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-03 Referans Numarası: 67

KÖK HÜCRE ÜRÜNÜNDEKİ CD34+ HÜCRE ALT GRUPLARI VE ENGRAFMAN İLE İLİŞKİSİ

Gizem Ertepe Küçükgöde[1], Şenay İpek[2], Yasin Yıldırım[3], Melih Gaffar Gözükara[4], Klara Dalva[5], Güldane Cengiz Seval[6], Sinem Civriz Bozdağ[6], Selami Koçak Toprak[6], Meltem Kurt Yüksel[6], Osman İlhan[6], Pervin Topçuoğlu[6]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Akım Sitometri Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aferez Ünitesi, Ankara, Türkiye
[4]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye
[6]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Kök hücre nakli sonrası hematolojik iyileşme, greftin içindeki CD34 + hücre miktarına bağlıdır. Bu çalışmanın amacı, üç farklı mobilizasyon rejiminin (G-CSF'ye karşı Kemoterapi + G-CSF'ye karşı Plerixafor) CD34 alt grupları üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Ek olarak, mobilizasyon rejimlerinin ve CD34 alt gruplarının engrafman kinetiği üzerindeki etkisini de değerlendirdik.

Yöntem: Her hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan ve kurumsal inceleme kurulları protokolü onayladıktan sonra, otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) planlanan, multipl miyelom (MM) ve Lenfoma tanılı toplam 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı: G-CSF (n=9), Kemoterapi+ G-CSF (n=9), Plerixafor (n=9). Mobilizasyonun ardından 7-AAD, CD34 ve alt grupları (CD45 / CD45RA / CD133 / CD10 / CD19 / CD38 / CD7 / CD33 / CD3) aferez yöntemi ile toplanan kan ürününde akım sitometri ile analiz edildi. Üç farklı mobilizasyon rejiminin CD34 alt grupları üzerindeki etkisi değerlendirildi. OPKHN uygulanan 22 hastada trombosit ve nötrofil engrafman kinetikleri izlendi ve CD34 alt tiplerinin engrafman kinetikleri üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 14 kadın (%51,9) ve 13 erkek (%48,1) dahil edildi. Ortanca yaş 53 yıl (aralık: 26 - 68 yıl) ve ortanca vücut ağırlığı 76 kg (aralık: 52 - 125 kg) idi. 8 hasta (%25.9) lenfoma, 19 hasta (%70.4) MM tanılı idi. Ortanca aferez seans sayısı 2 idi (aralık: 1-3). Kök hücre toplanmasından önce, ortanca pCD34 sayısı GCSF grubunda (ortanca: 88 / uL) Plerixafor grubundan (ortanca: 36 / uL) daha yüksekti (p = 0.03). G-CSF kolunda toplanan MPP, LMPP ve EMP'nin ortancaları daha yüksek iken, Plerixafor kolunda toplanan geç GMP'nin ortancası daha yüksekti (Tablo 1). Tüm gruplarda MLP ve BLP alt tipleri nadirdi ya da hiç görülmedi (ortanca değerler: 0). Çalışma kohortumuzda 27 hastadan 22'sine (%81.5) OPKHN uygulandı. Üç farklı mobilizasyon rejimlerinde nötrofil ve trombosit engrafman günleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p> 0.05). Verilen MPP, LMPP, GMP ve geç GMP hücre seviyeleri ile nötrofil engrafmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Verilen MPP ve EMP hücre seviyeleri ile trombosit engrafmanı arasında önemli bir korelasyon bulunmadı. CD34 + hücre alt tiplerinin akım sitometrisi ile değerlendirilmesinin hasta başına maliyeti yaklaşık 250 ABD Doları tutarında idi. **Sonuçlar:** Tek başına G-CSF ile daha öncül progenitör hücreler mobilize olurken, plerixafor zayıf mobilizer hastalarda Geç GMP'yi mobilize ederek daha kararlı hücrelere doğru kaymıştır. Literatür verilerini destekler şekilde, üç farklı mobilizasyon rejimi de periferik kanda yeterli MLP ve BLP sağlamadı. Verilen CD34 + hücre alt grupları erken engrafman kinetiklerini etkilemedi. Bu nedenle, CD34 + hücre alt gruplarının incelenmesi, günlük uygulamada maliyet etkin değildir. Sonuç olarak, daha büyük ve homojen hasta popülasyonlarıyla gelecekte yapılacak prospektif randomize çalışmalarla sonuçlarımızın desteklenmesi gerekmektedir.

Bildirim: Hiçbir potansiyel çıkar çatışması olmamıştır. Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir. (15B0230007)

Anahtar kelimeler: Mobilizasyon, Plerixafor, CD34 alt grupları

Tablo 1. Üç Farklı Mobilizasyon Rejiminde CD34 ve Alt Gruplarının Karşılaştırılması

CD34+ Hücreler ve Alt Grupları	Mobilizasyon Rejimleri	n	Ortanca Değer
Total CD34+ hücreler/µl	G-CSF	9	**1056,73/µl (116,75-2731,32)***
	KT+G-CSF	9	850,04/µl (357,86-1818,70)
	Plerixafor	9	471,58/µl (168,84-1357,38)
Total MPP+ hücreler/µl	G-CSF	9	**535,89/µl (0-935,41)***
	KT+G-CSF	9	395,85/µl (0-1256,82)
	Plerixafor	9	224,98/µl (0-864,52)
Total LMPP+ hücreler/µl	G-CSF	9	**48,70/µl (0-116,93)***
	KT+G-CSF	9	18,91/µl (0-40,48)
	Plerixafor	9	21,10/µl (9,96-,63,70)
Total EMP+ hücreler/µl	G-CSF	9	**154,98/µl (0-285,99)***
	KT+G-CSF	9	70,68/µl (0-228,85)
	Plerixafor	9	50,06/µl (0-144,09)
Total GMP+ hücreler/µl	G-CSF	9	97,41/µl (11,68-694,42)
	KT+G-CSF	9	**132,38/µl (29,82-450,98)***
	Plerixafor	9	81,81/µl (33,38-410,37)
Total geç GMP+ hücreler/µl	G-CSF	9	0/µl (0-779,33)
	KT+G-CSF	9	0/µl (0-36,35)
	Plerixafor	9	**33,37/µl (0-86,45)***
Total MLP+ hücreler/µl	G-CSF	9	0/µl (0-73,06)
	KT+G-CSF	9	0/µl (0-45,52)
	Plerixafor	9	0/µl (0-95,56)
Total BLP+ hücreler/µl	G-CSF	9	0/µl (0-10,36)
	KT+G-CSF	9	0/µl (0-0)
	Plerixafor	9	0/µl (0-0)

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-04 Referans Numarası: 191

INTRAUTERİN GELİŞİM GERİLİĞİNE YOL AÇAN GEBELİKLERDE KORD KANINDA MAIT VE ILC HÜCRELERİNİN İNCELENMESİ

Yeşim Haliloğlu[1,2], Alper Özcan[3], Şerife Erdem[1,2], Zehra Büşra Azizoğlu[1,2], Ayten Biçer[1,2], Özcan Yeniay Özarslan[4], Ömer Kılıç[4], Fatma Zehra Okuş[1,2], Halit Canatan[1], Musa Karakükçü[3], Semih Zeki Uludağ[5], Mehmet Serdar Kütük[6], Ekrem Ünal[3], Ahmet Eken[1,2]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[2]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ana Bilim Dalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı
[6]Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı

Amaç: Bu çalışmada, İntauterin Gelişim Geriliğine yol açan gebelik hastalıarından Morbidly Adherant Placenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabetli (DM) annelerden alınan kordon kanında MAIT (Mucosal Associated Invariant T Cell) hücreleri ve İnnate Lenfoid hücreleri (ILC) karakterize edilmiş intrauterin gelişme geriliği ile bu hücrelerin sayı ve aktivasyon durumları arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Kordon kanından Periferik kan mononükleer hücreler (PBMCs) Ficol-Paque kullanılarak izole edildi. Hücreler %10 FBS içeren medium içinde çözülüp sayıldı. Hücreler yüzey boyaması için ayrıldı. MAIT hücreleri CD3+CD4-/+CD8-/+CD161+TCRVa7.2+TCR TCRγδ- popülasyonu olarak tanımlanmış flow sitometride gate (kapılar) alınarak tespit edilmiştir. Ayrıca hücreler PMA/Ionomycin ve Golgi Plug ile 4 saat uyarılarak intraselüler hücre boyaması yapılmış ve IFN-g ve TNF-a ve Granzim B üretimleri kantifiye edilmiştir. Total ILC ler CD3- Lineage- CD161+ CD127+ populasyonu, ILC subsetleri ise ILC1 c-Kit+CRTH2-, ILC2s CRTH2+, ILC3s as c-Kit+CRTH2- olarak kapılanmıştır.

Bulgular: HT hastası gebelerin kordon kanında kontrolle kıyaslanınca, Lenfosit sayısında ve IFN-g+ CD4+ ve CD8+ MAIT hücreleri absolut sayılarında artış gözlemlenmiştir. Kontrol ile kıyaslandığında MAP grubunda, Total MAIT absolut sayısında CD8+ MAIT sayısında, IFN-g+ CD8+ MAIT hücre absolut sayılarında MAP grubunda artış gözlenmiştir. Ayrıca DM grubu, kontrol ile karşılaştırıldığı zaman CD4+ ve CD8+ MAIT yüzdeleri ve IFN-g yüzdeleri artmıştır. ILC ve ILC3 subseti ise HT grubunda artış göstermiştir.

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile intrauterin gelişim geriliğine neden üç farklı hastalık ile kordon kanındaki MAIT hücreleri arasındaki ilişki incelenmiş, MAP, HT ve DM gruplarındaki gebelerde kordon kanındaki hücre miktar ve sitokin üretimleri gelişim geriliğine neden bu patolojik durumlarda kendi aralarında farklılık göstermekle birlikte MAIT hücrelerinin HT ve MAP grubunda arttığı bulunmuştur. Total ILC ve HT grubunda artış göstermiştir. IUGR hastarında MAIT ve ILC hücre aktivitesi hastalık patogenezine katkıda bulunabileceğinden daha detaylı mekanistik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır

Anahtar kelimeler: İntrauterin Gelişim Geriliği, Mucosal Associated Invariant T (MAIT) hücreleri, İnnate lenfoid hücreleri (ILC), Morbidly Adherant Placenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabet (DM)

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-05 Referans Numarası: 235

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ENGRAFTMAN SÜRECİNDE TH22 HÜCRELERİNİN ROLÜ

Melike Ulubahşi[1], Ozan Salim[1], Turgay Ulas[2], Deniz Ekinci[1], Orhan Kemal Yücel[1], Levent Ündar[1]

[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: IL-22 salgılayan hücrelerin, bir CD4+ T lenfosit alt tipi olduğu ve özellikle Th22 ve Th17 hücrelerinin bu sitokini salgıladığı bilinmektedir. Th22 hücrelerinin enfeksiyon, kronik inflamasyon, tümör gelişimi, otoimmün hastalık patogenezi ve hücre gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda IL-22 taşıyan hücrelerin rolü ve sayısı bilinmemektedir. Bu çalışmada, IL-22, IL-17, TNF-α ve IFN-γ taşıyan dolaşımdaki hücrelerin sayısı, hematopoietik kök hücre nakli öncesi ve engraftman sırasında araştırılmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Kök Hücre Nakli Ünitesinde Temmuz-Aralık 2019 tarihleri arasında multiple myelom (6 hasta), B hücreli akut lenfoid lösemi (1 hasta), akut myeloid lösemi (1 hasta), non-hodgkin lenfoma (1 hasta) ve gestasyonel trofoblastik tümör (1hasta) tanıları ile ardışık otolog veya allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan toplamda 10 hasta çalışmaya dahil edildi. Hücrelerin; PMA, iyonomisin ve monensin ile uyarımına takiben hasta ve kontrol grubunda, CD3 ve CD4 double pozitif T hücrelerinde; IL-22, IL-17A, TNF-α ve IFN-γ taşıyan mutlak lenfosit sayıları akan hücre ölçer ile belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunda kontrol grubuna göre IL-22, IL-17A, TNF-α ve IFN-γ taşıyan mutlak lenfosit sayıları anlamlı düşük saptandı (Tablo 1). Ayrıca engraftman döneminde de bu düşüklüğün devam ettiği görüldü. Diğer taraftan hasta grubunda, kök hücre infüzyonu günü (0.gün) ile engraftman dönemindeki sitokin taşıyan mutlak hücre sayıları karşılaştırıldığında, her ne kadar engraftman dönemindeki sitokin taşıyan mutlak lenfosit sayılarında artış görünse de IFN-ɣ taşıyanlar dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Sonuç: Çalışmamızda, IL-22, IL-17A, TNF-α ve IFN-γ gibi sitokinleri taşıyan mutlak lenfosit sayılarının hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı, ayrıca hasta grubunda engraftman döneminde bu sayıların, her ne kadar artmış olsa da istatistiksel anlamlı artmadığı ve benzer kaldığı gözlendi. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması en önemli dezavantajdı. Bu nedenle bir taraftan çalışmamıza yeni hasta almaya devam ederken, bu konuyu aydınlatacak daha geniş ölçekli prospektif çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, Sitokinler, Engraftman, TH22 hücreler

Tablo 1 Hasta ve kontrol grubu mutlak lenfosit sayısı karşılaştırma tablosu

	Hasta	*Kontrol*	*p*
IL22 (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,37 (,08-5,76)	24,31 (7,66-77,22)	<0.001
IL17A (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,39 (,08-2754,00)	27,86 (7,19-59,64)	0.017
IFN-ɣ (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,60 (,08-17,46)	26,43 (5,75-72,39)	<0.001
TNF-α (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,14 (,08-23,28)	17,11 (3,83-57,91)	<0.001

Tablo 2. Hasta grubu 0. gün ve engraftman günü mutlak lenfosit sayısı karşılaştırma tablosu

	0. gün	*Engraftman günü*	*p*
IL22 (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,37 (,08-5,76)	4,28 (,12-54,94)	0.139
IL17A (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,39 (,08-2754,00)	4,49 (,20-71,83)	0.575
IFN-ɣ (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	1,60 (,08-17,46)	7,74 (,18-45,76)	0.047
TNF-α (mutlak) - Ortanca (Min-Max)	2,14 (,08-23,28)	10,43 (,22-12457,00)	0.059

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-06 Referans Numarası: 24

AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA NÜKLEOFOSMİN MUTASYONU MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK TAKİBİNDE YOL GÖSTERİCİMİDİR

Edip Hayzaran[1], Zehra Narlı Özdemir[2], Klara Dalva[3], Güldane Cengiz Seval[3], Muhit Özcan[3], Önder Arslan[3], Pervin Topçuoğlu[3], Selami Koçak Toprak[3], Meltem Kurt Yüksel[3], Meral Beksaç[3], Günhan Gürman[3], Taner Demirer[3], Sinem Civriz Bozdağ[3]

[1]S.B.Ü. Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi
[2]Ankara Şehir Hastanesi,
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Akut myeloid lösemi (AML) genetik olarak oldukça heterojen bir hastalık olup, AML vakalarının yaklaşık üçte birinde Nükleofosmin (NPM1) geninin ekzon-12 bölgesinde meydana gelen mutasyonlar izlenmektedir. NPM1 transkriptlerin sayısı ile tedaviye yanıt arasında yakından ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmalar NPM1 mutasyonu bulunan AML hastalarında moleküler ölçülebilir kalıntı hastalık (MRH) izleminin bağımsız prognostik önemini desteklemektedir. Bu çalışmada tanıda NPM1 mutasyonu saptanmış AML hastaları incelenerek MRH takibinde NPM1'in rolünü ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2010-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hematoloji Bilim Dalı Kliniğinde AML tanısı almış olup, tanıda NPM1 geni pozitif saptanmış, kemoterapi alan ve 18 yaşından büyük olan 83 hasta dahil edildi. Hastaların tedavi sürecindeki farklı zaman noktalarında yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örnekleri kullanılarak MRH açısından tetkik edilmiş olan akım sitometri incelemeleri ile eş zamanlı NPM1 kopyalarının değişimi analiz edildi.

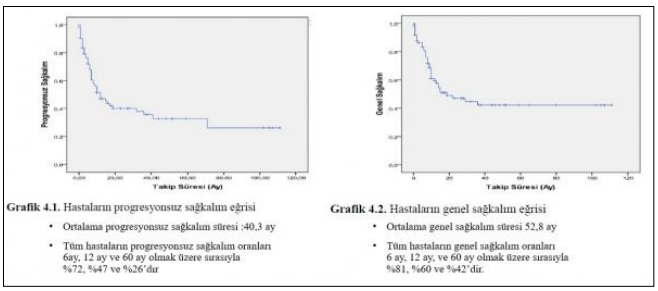
Bulgular: Tanı anı ile indüksiyon tedavisi sonu NPM1 değişiminin MRH varlığı ile ilişkisinin incelenmesinde, 1,39 log NPM1 azalmasının olmaması 9,4 duyarlılık, %75 özgüllük ile MRH varlığını işaret etmektedir. Tanı anı ile 2. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değişiminin MRH varlığı ile incelenmesinde, 2,08 log NPM1 azalmasının olmaması %81,8 duyarlılık, %80 özgüllük ile MRH varlığını işaret etmektedir. Tanı anı ile 4. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değişiminin MRH varlığı ile ilişkisinin incelenmesinde, 3,202 log NPM1 azalmasının olmaması %95,5 duyarlılık, %87,5 özgüllük ile MRH varlığını göstermektedir. Tanı - 4. konsolidasyon sonrası ≥3,202 log NPM1 düzeyinde azalma olan hastaların ortalama genel sağkalımının, azalma izlenmeyen hastalara kıyasla daha uzun olduğu gösterildi. Ek olarak hastaların 5 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım oranları sırası ile %26 ve %42 idi ve FLT-ITD pozitifliğinin prognozu anlamlı olarak olumsuz etkilediği saptandı.

Sonuç: NPM1 mutasyonu olan AML hastalarında ölçülebilir kalıntı hastalık takibinde NPM1 transkriptlerinin log değişimlerini kullanarak izlemin yapılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Leukemia, Myeloid, Acute, Neoplasm, Residual, nucleophosmin,

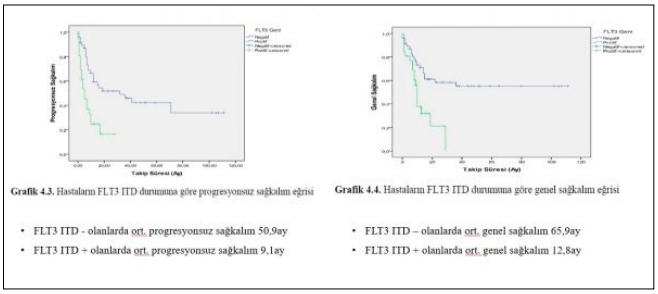
Kaynaklar

1. Shallis, R.M., et al., Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood reviews, 2019.
2. Lowenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, Acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 1999. 341(14): p. 1051-1062.
3. Chang, J. and M. Olson, Structure of the gene for rat nucleolar protein B23. Journal of Biological Chemistry, 1990. 265(30): p. 18227-18233.
4. Colombo, E., et al., Nucleophosmin is required for DNA integrity and p19Arf protein stability. Molecular and cellular biology, 2005. 25(20): p. 8874-8886.
5. Grisendi, S., et al., Role of nucleophosmin in embryonic development and tumorigenesis. Nature, 2005. 437(7055): p. 147.
6. Ye, K., Nucleophosmin/B23, a multifunctional protein that can regulate apoptosis. Cancer biology & therapy, 2005. 4(9): p. 918-923.
7. Falini, B., et al., Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. New England Journal of Medicine, 2005. 352(3): p. 254-266.
8. Falini, B., et al., Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. Blood, 2006. 109(3): p. 874-885.
9. Estey, E. and H. Döhner, Acute myeloid leukaemia. The Lancet, 2006. 368(9550): p. 1894-1907.
10. Döhner, H., et al., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood, 2017. 129(4): p. 424-447.



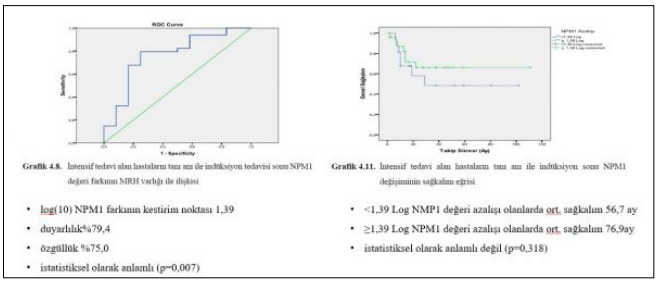
Grafik 4.1. Hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi
- Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi :40,3 ay
- Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım oranları 6ay, 12 ay ve 60 ay olmak üzere sırasıyla %72, %47 ve %26'dır

Grafik 4.2. Hastaların genel sağkalım eğrisi
- Ortalama genel sağkalım süresi 52,8 ay
- Tüm hastaların genel sağkalım oranları 6 ay, 12 ay, ve 60 ay olmak üzere sırasıyla %81, %60 ve %42'dir.



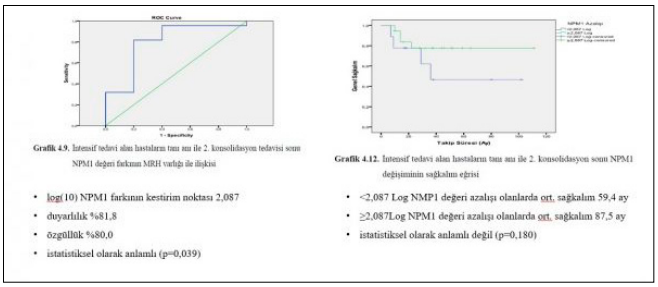
Grafik 4.3. Hastaların FLT3 ITD durumuna göre progresyonsuz sağkalım eğrisi
- FLT3 ITD - olanlarda ort. progresyonsuz sağkalım 50,9ay
- FLT3 ITD + olanlarda ort. progresyonsuz sağkalım 9,1ay

Grafik 4.4. Hastaların FLT3 ITD durumuna göre genel sağkalım eğrisi
- FLT3 ITD – olanlarda ort. genel sağkalım 65,9ay
- FLT3 ITD + olanlarda ort. genel sağkalım 12,8ay



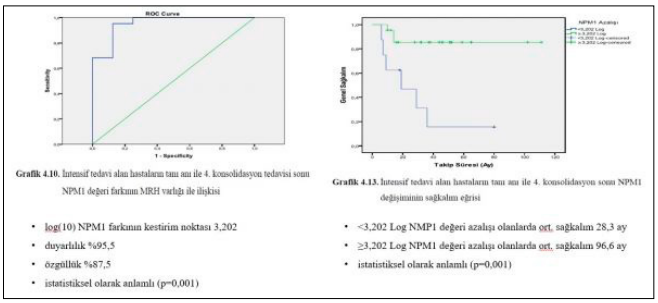
Grafik 4.8. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile indüksiyon tedavisi sonu NPM1 değeri farkının MRH varlığı ile ilişkisi
- log(10) NPM1 farkının kestirim noktası 1,39
- duyarlılık%79,4
- özgüllük %75,0
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,007)

Grafik 4.11. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile indüksiyon sonu NPM1 değişiminin sağkalım eğrisi
- <1,39 Log NMP1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 56,7 ay
- ≥1,39 Log NPM1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 76,9ay
- istatistiksel olarak anlamlı değil (p=0,318)



Grafik 4.9. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 2. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değeri farkının MRH varlığı ile ilişkisi
- log(10) NPM1 farkının kestirim noktası 2,087
- duyarlılık %81,8
- özgüllük %80,0
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,039)

Grafik 4.12. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 2. konsolidasyon sonu NPM1 değişiminin sağkalım eğrisi
- <2,087 Log NMP1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 59,4 ay
- ≥2,087Log NPM1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 87,5 ay
- istatistiksel olarak anlamlı değil (p=0,180)



Grafik 4.10. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 4. konsolidasyon tedavisi sonu NPM1 değeri farkının MRH varlığı ile ilişkisi
- log(10) NPM1 farkının kestirim noktası 3,202
- duyarlılık %95,5
- özgüllük %87,5
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001)

Grafik 4.13. İntensif tedavi alan hastaların tanı anı ile 4. konsolidasyon sonu NPM1 değişiminin sağkalım eğrisi
- <3,202 Log NMP1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 28,3 ay
- ≥3,202 Log NPM1 değeri azalışı olanlarda ort. sağkalım 96,6 ay
- istatistiksel olarak anlamlı (p=0,001)

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-07 Referans Numarası: 190

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA ATRA VE ARSENİK İLE ATRA VE İDARUBİSİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Serhat Çelik[1], Ali Ünal[1], Ruveyda Şahin[2], Zeynep Tuğba Güven[1], Mustafa Baydar[1], Muzaffer Keklik[1], Mustafa Çetin[1], Leylagül Kaynar[1]

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

Giriş: Akut promiyelositik lösemi(APL), hem biyolojik hem de klinik olarak farklı bir akut miyeloid lösemi(AML) varyantıdır. Her ne kadar koagülapati nedenli kanamaya bağlı mortalite riski yüksek olsa da all-trans retinoik asit(ATRA) tedavisinin bulunmasıyla anlamlı yanıtlar elde edilmiş olup tüm AML tipleri içerisinde en iyi prognoza sahiptir. Tedavi protokolünde ATRA ile idarubisin(İda) gibi antrasiklinlerin ya da arsenik trioksit (ATO)'in verilmesi halen tartışmalıdır.

Bu nedenle kliniğimizde APL hastalarında ATRA+İda ve ATRA+ATO tedavilerini mortalite, hospitalizasyon, yan etki, etkinlik ve enfeksiyonlar açısından birbirlerine üstünlükleri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza en az 3 ay olmak üzere son 5 yıldır APL tanısıyla, Erciyes Üniversitesi Hematoloji bölümünde takip edilen 16 hasta dahil edildi. Hastaların 9'u (%56.25) ATRA+ATO, 7'si (%43.75) ATRA+İda tedavisi aldı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, laboratuvar değerleri, enfeksiyon durumu, yatış sayısı ile günü ve mortalite açısından değerlendirildi. Yan etkilerde,Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 3. versiyon kriterlerine göre grade 2 üstü olanlar dahil edildi.

Bulgular: Her iki grubun demografik verileri ve yan etki profili tablo-1'de karşılaştırıldı. ATRA+İda kolunda 5 (%71.42) hastada alopesi gözlenirken ATRA+ATO kolunda hiç gözlenmedi. Hb değeri ATRA+İda alanlarda 7.6±2.4 iken ATRA+ATO'da 10.1±1.7 g/dL olarak gözlendi (p=0.03). Yatış sayısı ve günü açısından istatistiksel farklılık gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0.2, 0.47). Enfeksiyonlardan kateter ve idrar yolu enfeksiyonu ATRA +İda'da 5 hastada gözlenirken ATRA+ATO'da 1 hastada gözlendi (p değerleri 0.035). Pnömoni ATRA+İda'da 6 hastada gözlenirken ATRA+ATO'da 2 hastada gözlendi (p=0.04). Viral enfeksiyonlarda ATRA+ATO alanlarda hiç gözlenmezken ATRA+İda alan 3 hastada gözlendi (p=0.029) (Tablo-2). Regresyon analizinde Hb değerinde farklılık saptanmadı ancak kateter, idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni açısından anlamlı farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla 0.67, 0.05, 0.05, 0.048)(Tablo-3). ATO alan hastalarımızın ortanca takip süresi 30.2±3.5 ay, İda alanlarda ise 37.4±9.4 aydır (p=0.35)(Resim-1).

Tartışma: APL,FAB sınıflamasına göre AML-M3, güncel WHO sınıflamasına göre APL, t(15;17)PML RARA olarak adlandırılmaktadır(1). ATRA, malign promiyelositleri olgun nötrofillere farklılaştırarak APL tedavisinde en önemli ilaç olarak etki gösterse de tek başına sadece ortanca 3.5 aylık remisyon süresi ile yetersiz kalmaktadır, bu nedenle tedavide ATRA ile diğer ajanların kombinasyonu gerekmektedir(2). ATRA'ya İda eklenmesiyle %94'lük yanıt oranı elde edilmiş. Üç kür konsolidasyon ve idame tedavisi sonrası 12 yıllık olaysız sağkalım %69 olarak gözlenmiştir(3). ATO ise APL hücrelerinin doza bağımlı şekilde hem farklılaşmasını hem de apopotozisini indüklediği gözlenmiştir(4). ATRA+ATO tedavisi ile APL'de %85'in üzerinde yanıt oranları elde edilmiştir(5). Çalışmamızda da her iki tedavi rejiminde benzer yanıtlar elde edilmiştir (Resim-1). Burnett ve arkadaşlarının çalışmasında ATRA+ATO tedavisi alanlarda daha fazla kcft bozukluğu, ATRA+İda alanlarda ise daha fazla hiperbilirubinemi gözlenmiş(6). Çalışmamızda da benzer sonuçlar olsa da istatistiksel farklılık gözlenmedi. Tek farklılık ATRA+İda alan hastalarımızda %71'inde(n=5) alopesi gözlenirken diğer grupta hiç gözlenmedi. ATRA+İda alan hastalarımızda kateter, idrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni anlamlı şekilde fazla gözlendi. Iland ve arkadaşlarının çalışmasında da ATO grubunda daha az enfeksiyon oranı gözlenmiştir(7). Yine aynı çalışmada bu grubun yatış oranının daha az olduğu saptanmış ancak çalışmamızda istatistiksel farklılık gözlenmedi (p=0.47).

Sonuç: APL'li hastalarımızda ATRA+ATO ve ATRA+İda tedavilerinde istatistiksel anlamda yanıt, hospitalizasyon ve mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak ATRA+ATO tedavisi alanlarda yan etkiler ve enfeksiyonların anlamlı derecede daha az olduğu ve bu nedenle ATRA+ATO'nun daha güvenilir bir profil çizdiği gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: akut promiyelositik lösemi, all-trans retinoik asit, arsenik trioksit, idarubisin

Kaynaklar

1.Arber DA,Orazi A,Hasserjian R,Thiele J,Borowitz MJ,et al.The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.Blood. 2016;127(20):2391-405

2.Wang Z-Y,Chen Z.Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia.The lancet oncology.2000;1(2):101-6

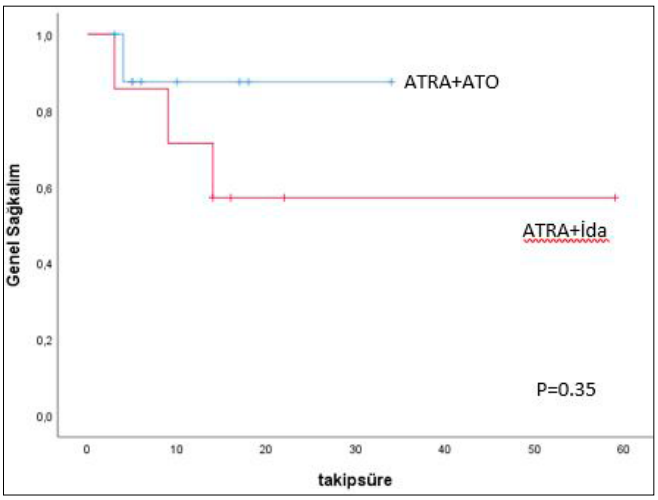
3.Avvisati G,Lo-Coco F,Paoloni FP,Petti MC, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. Blood, The Journal of the American Society of Hematology.2011;117(18):4716-25

4.Zheng X,Seshire A,Rüster B,Bug G et al.Arsenic but not all-trans retinoic acid overcomes the aberrant stem cell capacity of PML/RARα-positive leukemic stem cells. Haematologica.2007;92(3):323-31

5.Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013;369:111-21

6.Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al.Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17):results of a randomised,controlled,phase 3 trial.The lancet oncology. 2015;16(13):1295-305

7.Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al.All-trans-retinoic acid,idarubicin and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood,The Journal of the American Society of Hematology.2012;120(8):1570-80



Resim 1. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların sağkalım eğrileri

Tablo 1. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların demografik verileri ve yan etki profili

	ATRA ve Arsenik	*ATRA ve İdarubisin*	*p*
yaş	35.7 ±13.6	50 ± 16.1	0,77
cinsiyet, kadın (n,%)	4, %44	4, %57.1	1
WBC (103/µL)	1.88 ± 2	9,2 ± 10.6	0,12
Hb (g/dL)	10.1 ± 1.7	7.6 ± 2.4	0,08
PLT (103/µL)	65.1 ± 43.1	67.8 ±35.5	0,89
yüksek risk (n)	0	2	0,35
yatış sayısı (n)	1.67 ± 1	2.43 ± 1.2	0,12
yatış günü	52.6 ± 37.3	65.4 ± 30	0,47
exitus (n)	1	3	0,15
kcft bozukluğu (n)	7	3	0,63
hiperbilirubinemi (n)	0	3	0,63
kreatinin bozukluğu (n)	0	2	0,17
hipofibrinojenemi (n)	8	7	1
alopesi (n)	0	5	0,02
baş ağrısı (n)	6	2	0,13
döküntü (n)	1	1	1
gastrointestinal yan etkiler (n)	2	2	1
Uzun QT (n)	1	0	1
diferansiyasyon sendromu (n)	3	2	0,8

Tablo 2. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların enfeksiyon durumları

	ATRA ve Arsenik	*ATRA ve İdarubisin*	*p*
kateter enfeksiyonu (n)	1	5	0,035
üsye (n)	1	0	1
idrar yolu enfeksiyonu (n)	1	5	0,013
pnömoni (n)	2	6	0,04
gastroenterit (n)	2	2	0,77
viral enfeksiyon (n)	0	3	0,029
fungal enfeksiyon (n)	2	2	0,77

Tablo 3. ATRA ve Arsenik ile ATRA ve İdarubisin Tedavisi alan hastaların regrasyon analizi

	OR	*%95CI*	*%95CI*	*p*
Hb	0,52	0,2	1,04	0,67
kateter enfeksiyonu	0,05	0,004	0,706	0,027
idrar yolu enfeksiyonu	0,05	0,004	0,706	0,027
pnömoni	0,048	0,003	0,665	0,024

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-08 Referans Numarası: 222

AML HASTALARINDA KEMOTERAPİ TOKSİSİTESİ BELİRLENMESİNDE KANSER VE YAŞLANMA ÇALIŞMA GRUBU (CARG) SKORUNUN ETKİLİLİĞİ

Volkan Baş[1], Elif Gülsüm Ümit[1], Mehmet Baysal[2], Sedanur Karaman Gülsaran[1], Ufuk Demirci[1], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[2]T.c. Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi

Giriş: Yaşlanma, gerek kanser sıklığında artış, gerek ise de tedavinin güçleşmesi nedeni ile önemli bir sağkalım risk faktörüdür. Uluslararası verilere göre (SEER) dünyada ortalama kanser görülme yaşı 66'dır. Akut myeloid lösemi (AML) tüm kanserler içerisinde %1.1 sıklıkta olup, ortalama görülme yaşı 68'dir. Her yıl yeni tanı AML hastalarının %58,9'u 65 yaş ve üzerindedir. İleri yaştaki AML hastalarının yönetiminde geriatrik değerlendirme şemsiyesi altında gerek zihinsel gerekse de beden fonksiyonlarının durumunun değerlendirilmesi önerilmek ile birlikte, kemoterapi toksisitesini öngörmek konusunda herhangi bir veri/skorlama sistemi bulunmamaktadır.

Amaç

İleri yaş hastalarda Uluslararası Geriatik Onkoloji Derneği (SİOG) tarafından önerilen CARG isimli kemoterapi toksisitesi öngörme skorunun AML hastalarındaki tedavi sırasında ortaya çıkan toksisiteleri öngörmedeki etkililiğini değerlendirmeyi amaçladık.

Metodlar: 60 yaş üzerinde olup AML tanısı konulan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı CARG skoru içerisinde, kanser tipi, kemoterapi dozu (standart/azaltılmış), kemoterapötik ajan sayısı, anemi, böbrek yetersizliği, işitme kaybı, son 6 ay içinde düşme öyküsü, günlük aktivitelerin değerlendirilmesi (IADL) yer almaktadır. Çalışmamızda ayrıca bu skorlamaya ek olarak kemik iliği fibrozis derecesi de eklenmiştir.

Sonuçlar: Demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. CARG skorunun yaş ile birlikte arttığı gözlendi (Tablo 2). Cinsiyet, beslenme durumu, IADL, ECOG ve Karnofsky performans, Charlson komorbidite indeksi ile ilişkili bulunmadı. IADLi ECOG ve Karnofsky ve Charlson skorları, şiddetli enfeksiyonlar ile korele bulunmadı. Kemik iliği fibrozisi ve tanı sırasındaki lökositoz, yüksek CARG skorları ile ilişkili bulundu (p değeri). CARG skoru ile hayatı tehdit edici enfeksiyon varlığı ilişkili bulunmadı. Lojistik regresyonda intensif tedavi almak, kemik iliği fibrozisi derecesi, varlığı hayatı tehdit edici enfeksiyonlar ile ilişkili bulundu. Düşük CARG skoru ile daha iyi remisyon düzeyleri ilişkili bulunur iken, CARG ile sağ kalım ilişkili bulunmadı (Tablo 3).

Tartışma: CARG skoru, kemoterapi toksisitesini değerlendirmekte solid tümörler için etkin bulunmuş olmak ile birlikte hematolojik maliniteler için ek bileşenlerin katkısına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi, kemoterapi toksisitesi, komorbidite

Kaynaklar

1. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html Data acquired in June 16 2020.
2. Karnofsky DA, Burchenal JH. (1949). "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer." In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press. Page 196.
3. Oken MM, Creech RH, Tormey DC; ve diğerleri. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". Am. J. Clin. Oncol. 5 (6). ss. 649–55. doi:10.1097/00000421-198212000-00014
4. Hurria A, Mohile SG, Gajra A, Klepin HD, Muss H, Chapman A, Feng T, Smith D, Sun CL, De Glas N, Cohen H, Katheria V, Doan C, Zavala L, Levi A, Akiba C, Tew WP. Validation of a prediction tool for chemotherapy toxicity in older adults with cancer. J Clin Oncol. 2016 May 16. pii: JCO654327. PMID: 27185838
5. Beerman I, Maloney WJ, Weissmann IL, Rossi DJ. Stem cells and the aging hematopoietic system. Curr Opin Immunol. 2010;22(4):500-506. doi:10.1016/j.coi.2010.06.007
6. de Haan G, Lazare SS. Aging of hematopoietic stem cells. Blood. 2018;131(5):479-487. doi:10.1182/blood-2017-06-746412

Tablo 1. Genel Özellikler

		Hasta sayısı (%)
Yaş (Ortalama, yıl ve SD)		72,29 (SD 8,221)
Yaş Grupları	60-70 yaş	91 (48,9%)
	71-79 yaş	59 (31,7%)
	≥80 yaş	36 (19,4%)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		75 (40,3%) / 111 (59,7%)
ECOG Performans durumu	0-2	80 (43%)
	3-4	106 (57%)
Karnofsky Performans durumu	0-40	119 (64%)
	50-70	67 (36%)
IADL	1 (bağımlı)	7 (3,8%)
	2 (yardım gereken)	125 (67,2%)
	3 (bağımsız)	54 (29%)
Charlson komorbidite indeksi	<5	39 (21%)
	≥5	147 (79%)
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	35 (18,8%)
	Yüksek-I (10-11)	82 (44,1%)
	Orta-II (8-9)	37 (19,9%)
	Orta-I (6-7)	28 (15,1%)
	Düşük-II (4-5)	4 (2,2%)
Kemik iliği fibrozisi	0/3 (yok)	66 (35,5%)
	1/3	68 (36,6%)
	2-3/3	52 (27,9%)
AML tedavisi	Yoğun (7+3)	80 (43%)
	Hipometilleyici ajanlar	61 (32,8%)
	Hydroksiüre	4 (2,2%)
	Düşük doz ARA-C	32 (17,2%)
	Tedavisiz (Palyatif)	9 (4,8)
Hayatı tehdit edici infeksiyon		41 (22%)

Tablo 2. CARG Skoru ve Yaş Grupları

		Yaş grupları		
		60-70	71-80	≥80
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	8	9	18
	Yüksek-I (10-11)	51	26	5
	Orta-II (8-9)	15	14	8
	Orta-I (6-7)	15	8	5
	Düşük-II (4-5)	2	2	0
		p=0,000		
Performans incelemeleri				
		ECOG 1-2	ECOG 3-4	
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	15	20	
	Yüksek-I (10-11)	35	46	
	Orta-II (8-9)	12	25	
	Orta-I (6-7)	16	12	
	Düşük-II (4-5)	2	3	
		p=0,40		
		Karnofsky 0-40	Karnofsky 50-70	
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	21	2	
	Yüksek-I (10-11)	50	9	
	Orta-II (8-9)	26	11	
	Orta-I (6-7)	19	31	
	Düşük-II (4-5)	3	14	
		p=0,86		
		Charlson <5	Charlson ≥ 5	
CARG Skoru	Yüksek-II (12-19)	5	30	
	Yüksek-I (10-11)	23	58	
	Orta-II (8-9)	3	34	
	Orta-I (6-7)	8	20	
	Düşük-II (4-5)	0	5	
		p=0,047		

Tablo 3. CARG Skoru, Kemik İliği Fibrozisi, Hayatı Tehdit Edici İnfeksiyon Karşılaştırma

CARG Skor	Kemik İliği Fibrozisi		
	0/3	1/3	2-3/3
Yüksek-II (12-19)	8	10	17
Yüksek-I (10-11)	25	40	17
Orta-II (8-9)	16	8	13
Orta-I (6-7)	104	9	5
Düşük-II (4-5)	3	1	0
	p=0,004		
Hayatı Tehdit Edici İnfeksiyon	14	10	17
	p=0,001		

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-09 Referans Numarası: 3

YENİ TANI YAŞLI AML HASTALARINDA AZACİTİDİN VE DECİTABİNE İDAMESİNİN TEDAVİYE KATKISI: GERÇEK YAŞAM VERİSİ.

Volkan Karakuş[1,2], Egemen Kaya[1], Senem Maral[1], Ali İhsan Gemici[1], Yelda Dere[1], Murat Albayrak[1], Ömür Gökmen Sevindik[1]

[1]Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniveristesi
[3]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi
[4]Medipol Üniversitesi

Giriş: Klinik çalışmalara genellikle dahil edilmeyen ileri yaş ve kırılgan akut myeloid lösemi tanılı hastalarda first line tedavide kullanılan azasitidin ve desitabin ilaçlarının progresyona kadar kullanılmalımıdır sorusuna gerçek yaşam verisi ile cevap vermek

Metod: Progresyona kadar HMA'lar ile tedavi planlayan ve kırılgan grupda yan etkiler nedeni ile yanıttan bağımısz olarak 6 kür tedavi planlayan iki merkezin Overall survey açısından karşılaştırılması

Sonuçlar: Median 75 yaş, performans skoru 3 ve 4 olan hasta oranı %56 olan 41 AML hastasının dahil edildiği çalışmada, progresyona kadar idame planlanan 20 vaka, 6 kür alan 21 vaka verdı. Çalışmada idame alan grup da median 7.5 ay, almayan grupda 3 ay survey elde edildi (p<0.05).

Tartışma: Uzun süreli HMA tedavisine maruz kalmak yaşlı ve kırılgan AML hastalarında yan etki açısından risk gibi görünsede Overall survey açısından progresyona kadar tedavinin belirgin şekilde ütündür.

Anahtar kelimeler: Desitabin, Azasitidin, Hipometilasyon, Akut Myeloid Lösemi

Kaynaklar

Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: what the practicing clinician needs to know. Semin Hematol. 2019;56(2):90–5.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer JS Clin. 2018;68(1):7–30.

Wahlin A, Markevärn B, Golovleva I,et al. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol. 2001; 115:25–33.

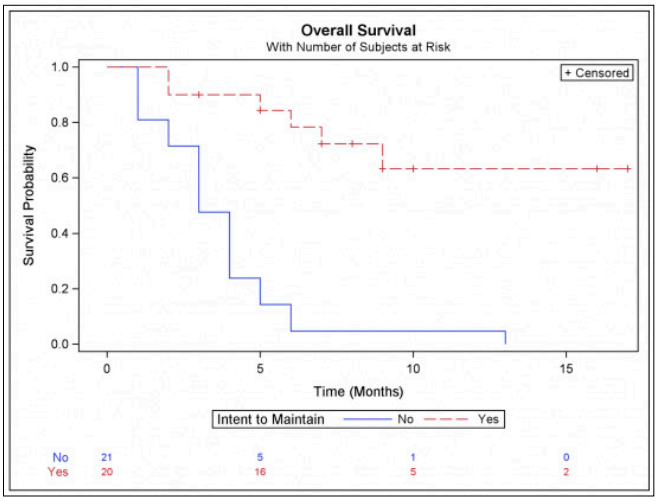
Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. Arch Intern Med. 2002;162(14):1597–603.

Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;341(14):1051–62.

Daly M, Paquette IM. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) and SEER-medicare databases: use in clinical research for improving colorectal cancer outcomes. Clin Colon Rectal Surg. 2019;32:61–8.

Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an interna- tional expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453–74.

Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):721-49.



Resim 1. İdame alanlar ve almayan hastalarda overall survey.

Tablo 1. Laboratuvar, klinik ve demografik veriler.

	İdame Alan Median (Min-Max)	İdame Almayan Median (Min-Max)	p	Toplam Median (Min-Max)
Yaş (yıl)	74 (59-84)	75 (62-82)	.610	75 (59-84)
Hemoglobin (g/dl)	8.75 (6.8-12.8)	8.9 (6.3-11.4)	.958	8.8 (6.3-12.8)
Lökosit (/mm³)	1925 (174 - 66200)	5400 (570-152000)	**.011***	3800 (540-152000)
Trombosit (/mm³)	42500 (3000-146000)	41000 (9000-102000)	.506	41000 (3000-146000)
Kemik İliği Blast (%)	38 (20-90)	40 (20-90)	.547	40 (20-90)
LDH (U/L)	369 (150-824)	372 (126-5753)	.774	372 (126-5753)
Siklus Sayısı	6 (1-14)	3 (1-6)	**<0.001**	4 (1-14)
ECOG 0,1,2 (n)	11	7	**.177**	18
ECOG 3,4 (n)	9	14		23
Denovo AML (n)	12	5	**.019****	17
Sekonder AML (n)	8	16		24
Azaitidin protokol (n)	11	16	.153	27
Decitabin protokol (n)	9	5		14
favorable (n)	0	4		4
intermediate (n)	15	7		22
poor (n)	5	10		15

■ Pediatrik Akut Lösemiler

SS-10 Referans Numarası: 166

YÜKSEK LOKOSİT SAYISI İLE BAŞVURAN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA, LOKOFEREZ VE RASBURİKAZ GEREKLİ MİDİR?

Sema Aylan Gelen[1], Nazan Sarper[1], Emine Zengin[1], Mehmet Azizoğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Lokoferez ve rasburikazın tümör yıkımı ile oluşabilecek böbrek yetersizliğini, beyin, akciğer gibi dokularda damar tıkanıklığı sonucu gelişebilecek organ hasarlarını ve ölümleri önlemek için kullanılmasının gerekliliği tartışma konusudur. Lokoferezin yararını gösterebilecek ileriye dönük, karşılaştırmalı çalışma yoktur. Lokoferezin yanı sıra kemoterapiye de başlanması, allopurinol ve bazı merkezlerde koruyucu rasburikaz uygulanması lokoferezin tek başına yararının gösterilmesine engel oluşturmaktadır. Pahalı bir yöntem olan lokoferez ve yine pahalı bir ürün olan rasburikazın önleyici tedavide kullanılmasının sorgulanması gerekir. Son on yılda artık lokoferez uygulamadıklarını belirten merkezler de vardır.

Yöntem ve Bulgular: Bu geriye dönük çalışmada, başvuru lokosit sayısı ≥100.000/µl olan 0-18 yaştaki tüm hastaların kayıtları değerlendirildi. Kayıtlarına ulaşılamayan hasta yoktu. Kırk-sekiz akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve 13 akut myeloblastik lösemi tanılı hasta (AML) saptandı. ALL tanılı hastalarda ortanca lokosit sayısı 224.000/µl (102.000-743.000), AML tanılı hastalarda 173.000/µl (108.000-1000.000) ve ALL ve AML'li hastaların sırasıyla %54,1 ve %46,2 sinde lokosit sayısı ≥200.000/µl idi. Yaşları 0-12 ay olan 18 hastada beklendiği gibi yüksek lokosit sayısı sıklığı fazlaydı (ALL'lerin %63,6 ve AML'lerin %42,8 inde). Bu ALL ve AML tanılı hastalarda sırasıyla ortanca lokosit sayıları 283.000/µl (102.000/µl-630.000/µl) ve 173.000/µl (143.000/µl-260.000/µl) saptandı. Destek tedavisi ve kemoterapi ile organ hasarı geliştirmediler ve erken ölüm gözlenmedi. Merkezimizin yüksek lokosit sayılı hastalardaki uygulaması, tanısal işlemleri hızla yaparak hastalara gereksinimlerinin en az iki katı kadar sıvı tedavisi başlamak, allopurinol uygulamak, klinik ve laboratuvar bulgularını yakın izlemek ve yeterli idrar çıkışı sağlanıyorsa indüksiyon ilaçlarının başlatılması şeklindeydi. Hastalar solunum cihazı desteği gerekmedikçe hematoloji servisinde izlendiler. Hastaların %59,0 unda (n=36) evre 0-II laboratuvar değerleri ile tümör yıkımı tablosu gelişti, %14,7 sinde (n=9) klinik tümör yıkımı gelişti ancak hiçbirisinde evre III-IV tümör yıkımı gelişmedi ve diyaliz gerekmedi. Hastaların %21,3'ünde (n=13) başvuru sırasında akciğerde lokositazis bulguları vardı ancak yukarıdaki tedaviler ve maske ile oksijen desteğiyle iyileştiler. İlimizde 2020 yılına kadar ruhsatlı bir lokoferez merkezi olmadığından hiçbir hastaya lokofererez uygulanmadı. Rasburikaz,üç ALL'li hastada ürik asit yüksekliği nedeniyle 1-3 doz uygulandı. İki hastada beyin kanaması, bir hastada beyinde enfarkt başvuruda mevcuttu. Toplam dört hasta beyin kanaması ve infarkt nedeniyle yoğun bakımda solunum cihazına bağlandı. İlk 14 günde dört hasta kaybedildi (ölüm oranı %6,5), bunlardan üç hasta lokositoz ilişkili beyin hasarı (4,9%), bir hasta ise enfeksiyon ilişkili idi (%1,6). Enfeksiyon ilişkili ölüm çekum bölgesi enfeksiyonu (tiflit) ile başvuran AML tanılı hastada gerçekleşti. Bu hastada lokosit sayısı 133.000/µl idi. Laboratuvar değerlerini değiştiren tümör yıkımı lokositin 200.000/µl ve üstünde olduğu hastalarda daha sık gelişti; tüm rasburikaz tedavileri ve yoğun bakım girişimleri bu hastalara uygulandı.

Sonuç: Çalışmamız, yüksek lokosit sayısı olan akut lösemili hastaların, lokoferez uygulanmadan ve rasburikazı sadece ürik asitin yükseldiği durumlarda kullanarak, sıvı tedavisi, allopurinol, erken lösemi ilaçlarının başlatılması ile, diyaliz gerekmeden tedavi edilebileceğini göstermektedir. Bu hastalar artık böbrek yetersizliği ile kaybedilmemektedir. Başvuru sırasında mevcut olan yüksek lokosit sayısına bağlı beyin kan dolaşımına ilişkin sorunlar başlıca ölüm nedenini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, Çocuk, Lokoferez, diyaliz

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-11 Referans Numarası: 4

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANISINDA CD200, CD43, ROR1 VE CD81 YÜZEY ANTİJENLERİNİN ÖNEMİ

Mehmet Baysal[1], Konca Altınkaynak[2], Can Özlü[3]

[1]Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, Bursa
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Erzurum
[3]Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Kütahya

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) periferik kanda 5000/ mm3'den daha fazla monoklonal B lenfositlerinin bulunduğu lenfoproliferatif bir hastalıktır. Tanısında immünfenotipleme öne çıkmaktadır. Akım Sitometrik incelemede diğer T hücre belirteçlerinin yokluğunda B hücresi belirteçlerinden olan CD19, CD20, CD23 ve bir T hücresi belirteci olan CD5'in ifade edildiği monoklonal B hücre artışı mevcuttur. Bu alanda geliştirilen Matutes skorlama sistemi tanı koymada temel alınmaktadır. Bu skorlama sistemi CD5 ve CD23'ün güçlü ifadesi, CD79b, sIgM ve FMC7'nin düşük ifadesi ile tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, sIgM gibi mevcut skordaki bazı belirteçler yüksek bir değişkenlik göstermektedir ve bu durum klinisyenleri zorlamaktadır. Son yıllarda CD200, CD81, CD43 ve ROR1 gibi B hücre belirteçlerinin KLL hastalarının tanısında faydalı olabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda yukarıdaki bilgiler ışığında KLL ön tanılı hastalarımızdaki CD200, CD81, CD43 ve ROR1 ifadelerini akım sitometrik olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2017 ile Mart 2019 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji polkliniğine lenfositozla başvurup KLL ön tanısı alan hastaların akım sitometri sonuçlarını incelendi. Navios EX sistem, 10 renk / 3 lazer (Beckman Coulter, ABD) akım sitometri cihazında, yüzey belirteçleri periferik kan örneğinden çalışıldı. Akım sitometrik inceleme ile CD5,CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD43, CD81, CD200, ROR1, CD5+CD19+, CD19+anti Kappa+, CD19+anti Lambda+ değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 40 hasta dahil edilmiş olup; 25 hastamız erkek 15 hastamız kadın idi. Hastalarımızın ortalama yaşı 67,62 olup 47 ila 87 arasında değişmekteydi. (Hastalarımızın Demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir). CD200 ifadesi hastalarımızın 39'unda (%97,5) saptanırken, CD 43 ve ROR1 ifadesi 31 hastamızda (%77,5) saptanmıştır. CD81 ifadesi ise 8 hastamızda saptanmıştır (%20). (Hastaların detaylı akım sitometrik incelemeleri Tablo 2'de verilmiştir).

Sonuç ve Tartışma: Çalışmamızda kısıtlı sayıda hasta ile de olsa KLL teşhisinde yeni belirteçlere ihtiyaç duyulabileceğini gösterdik. CD200 pozitif ifade edilmesi ve CD81'in ifade edilmemesinin KLL teşhisinde dikkat çekici olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik Lenfositer Lösemi, Akım Sitometeri, CD 200, CD81

Tablo1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellik	*Ortalama ± Standart Sapma veya Sayı (%)*
Cinsiyet Erkek	25 (%62,5)
Kadın	15 (%37,5)
Yaş	67,62 ± 10,81
Hemoglobin gr/dl	12,4 ± 1,74
Lökosit x 109/L	48474 ± 41960
Lenfosit x109/L	40158 ± 41600
Trombosit x109/L	178,10 ± 70,17
LDH U/L	244,65 ± 129,70
Evre 0	14 (%35,0)
Evre 1	6 (%15,0)
Evre 2	15 (%37,5)
Evre 3	3 (%7,5)
Evre 4	2 (%5,0)

Tablo 2. Hastaların Akım Sitometride incelenen yüzey belirteç sonuçları

Yüzey Belirteci	*Pozitiflik oranı (%)*
CD5	40/40 (%100)
CD 19	40/40 (%100)
CD 10	0/40 (%0)
CD 23	40/40 (%100)
CD 22	28/40 (%70)
CD5 +CD19+	40/40 (%100)
CD 11c	20/40 (%50)
CD79b	10/40 (%25)
CD 200	39/40 (%97,5)
CD 43	31/40 (%77,5)
ROR1	31/40 (%77,5)
CD 81	8/40 (%20)
CD 19+anti Kappa+	24/40 (%60)
CD19 +anti Lambda+	16/40 (%40)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-12 Referans Numarası: 157

İNDOLENT NON-HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA EZH-2 İFADESİNİN PROGNOZ ÜZERİNDE ETKİSİ

Meryem Şener[1], Emine Bağır[2], Hüseyin Derya Dinçyürek[3], Gülşah Seydaoğlu[4], Semra Paydaş[5], Emel Gürkan[3]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
[5]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) patogenezinde proto-onkogenlerdeki mutasyonlar, epigenetik modifiye edici faktörler ve karyotipik anormallikler önemli role sahiptir. Epigenetik faktörlerden biri olan EZH2, policomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2)'nin fonksiyonel enzimatik komponentidir. EZH2 aşırı ifadesi veya mutasyonu çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir. EZH2'nin aktif SET bölümündeki tirozin 641'in fenilalanin mutasyonu sonucu oluşan H3K27 trimetilasyonu lenfoma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda düşük dereceli NHL hastalarında EZH2 ifadesini ve prognoz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD'nda takip edilen 141 indolent NHL (iNHL) tanılı olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, hastalığa özgü prognostik risk skorları (IPI), sağkalım durumu yanında tümörün histopatolojik tipi, tutulum yeri, klinik evresi, EZH2 ifade oranı değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların biyopsi örneklerinde (lenf bezi, kemik iliği, diğer ekstranodal bölgeler) EZH2 ifadesi immünohistokimyasal yöntem ile değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyama için Ventana marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında ultraView Universal DAP Detection Kit (Ventana) ile EZH2 Mouse Monoclonal Antibody (415M-15, Cell Marque) ve H&E uygulandı. EZH2 değerlendirmesi nükleer boyanma şiddetine ve boyanma yoğunluğuna göre yapıldı.

Bulgular: Hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların ortanca yaşı 56 (28-87) idi. İmmünhistokimyasal yöntem ile bakılan EZH2 boyanma yüzdesine göre 47(%33,3) hastada pozitif boyanma saptandı. EZH2 boyanma şiddetine göre ise 39 (%27,7) hastada pozitif boyanma saptandı. EZH2 ifade oranı, sırasıyla kronik lenfositik lösemi (KLL) %20,3, mantle hücreli lenfoma (MHL) %44,4, folliküler lenfoma (FL) %68,8, ekstranodal marjinal zon lenfoma (ENMZL) %33,3, tipi tanımlanamayan düşük dereceli lenfoma olgularında %25 olarak saptanmıştır (Şekil 1). EZH2 ifadesi yüksek riskli hastalarda daha yüksek bulundu (P<0.05). EZH2 ifadesinin yüksek olduğu hastalarda genel sağkalım belirgin olarak azalmaktaydı (P<0.05). Genel sağkalım analizinde, EZH2 boyanması yüksek olan hastalarda ölüm riski 2,2 kat artmakta iken hastalıksız sağkalım analizinde EZH2 ifadesi yüksek hastalarda nüks veya hastalık progresyon riskinin 1,7 kat arttığı tespit edildi. Güçlü EZH-2 ifadesinin daha kısa genel ve hastalıksız sag kalım ile ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Aberan EZH2 aktivitesi onkojenik olup birçok kanser patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. EZH2 ifadesinin düşük dereceli NHL hastalarında prognostik açıdan sağkalım üzerinde önemli bir etkisi vardır. EZH2 hedefleyen tedaviler indolent NHL'larda etkin bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: EZH2, İndolent Non-Hodgkin Lenfoma, Prognoz

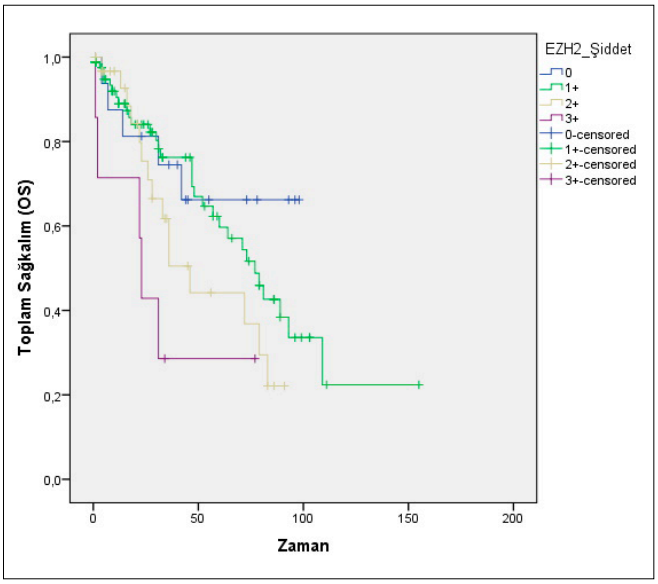
Kaynaklar

1- Lund K, Adams PD, Copland M. EZH2 in normal and malignant hematopoiesis. Leukemia. 2014;28(1):44-9.

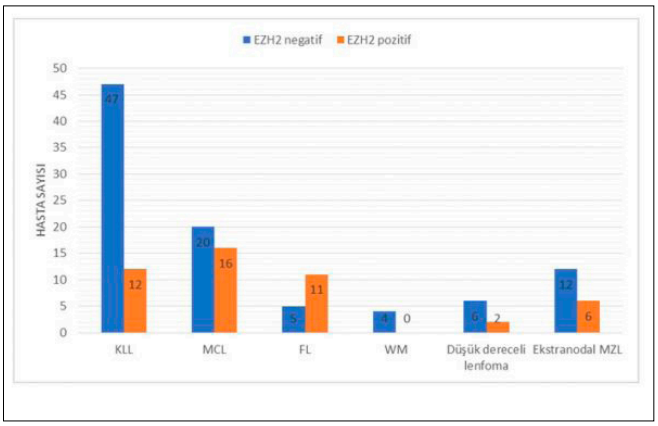
2-Knutson SK, Kawano S, Minoshima Y, Warholic NM, Huang KC, Xiao Y, et al. Selective inhibition of EZH2 by EPZ-6438 leads to potent antitumor activity in EZH2-mutant non-Hodgkin lymphoma. Mol Cancer Ther. 2014;13(4):842-54.

3-Tian X, Pelton A, Shahsafaei A, Dorfman DM. Differential expression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) protein in small cell and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas and differential regulation of EZH2 expression by p-ERK1/2 and MYC in aggressive B-cell lymphomas. Mod Pathol. 2016;29(9):1050-7.

4-Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. Nature genetics. 2010;42(2):181-5.



Şekil 2. EZH2 boyanma şiddetine göre genel sağkalım



Şekil 1. Düşük dereceli lenfomalarda EZH2 dağılımı

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri		
		n (%)
Cinsiyet	Kadın	47(33,3)
	Erkek	94(66,7)
Yaş grupları	0-44	25(17,7)
	45-54	37(26,2)
	55-64	48(34,0)
	65 +	31(22,0)
Tanı	KLL	59(41,8)
	MHL	36(25,5)
	FL	16(11,3)
	WM	4(2,8)
	Tanımlanamayan iNHL	8(5,7)
	Ekstranodal Marjinal Zon Lenfoma	18(12,8)
Biyopsi yeri	Lenf Nodu	85(60,3)
	Kemik İliği	31(22,0)
	Diğer Ekstranodal Bölgeler	25(17,7)

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-13 Referans Numarası: 92

HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA KALPROTEKTİNİN (S100A8/A9) TANI VE TEDAVİ İZLEMİNDEKİ ROLÜ: BİR PİLOT ÇALIŞMA

Şeyma Şumnu[1], Özgür Mehtap[1], Sinan Mersin[1], Meral Uluköylü Mengüç[1], Ayfer Gedük[1], Kemal Aygün[1], Gökçen Polat[1], Serkan Ünal[1], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1], Tayfur Toptaş[2]

[1]Kocaeli Üniversitesi Hastanesi
[2]Marmara Üniversitesi Hastanesi

Giriş ve Amaç: İçlerinde S100A8 ve A9'unda bulunduğu S100 proteinleri, kalsiyum bağlayan bir protein ailesidir. S100 proteinlerinin protein fosforilasyonu, hücre büyümesi ve hareketliliği, hücre döngüsünün düzenlenmesi, transkripsiyon, differensiyasyon ve hücre sağkalımı gibi pek çok fonksiyonları vardır. S100A8 /A9 (kalprotektin) nötrofil ve monositlerin sitoplazmasında yüksek miktarda bulunan heterodimerik bir proteindir. İnflamatuar yanıtın düzenlenmesinde ve onkogenezde rolü gösterilmiştir. S100 proteinlerinin hematolojik hastalıklar ve lenfomadaki rolüne ilişkin veriler literatürde oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda Hodgkin hastalarında S100A8/A9'un tanı ve tedavi izlemindeki rolünü araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli pilot çalışmamıza hematoloji polikliniğine başvurup Hodgkin lenfoma tanısı koyulan 33 hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hastaların demografik verileri, bazal laboratuar değerleri, hastalık ilişkili evre ve klinik özellikleri kaydedildi. Kalprotektin düzeyleri Human S100A8/A9 Heterodimer Quantikine ELISA kit (Minneapolis, USA) ile ölçüldü. Kalprotektin düzeyleri hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında, ayrıca kontrol grubunda çalışıldı. Tedavi yanıtları standart olarak PET-CT ile değerlendirildi. Veriler SPSS 24.0 veri tabanına kaydedildi.

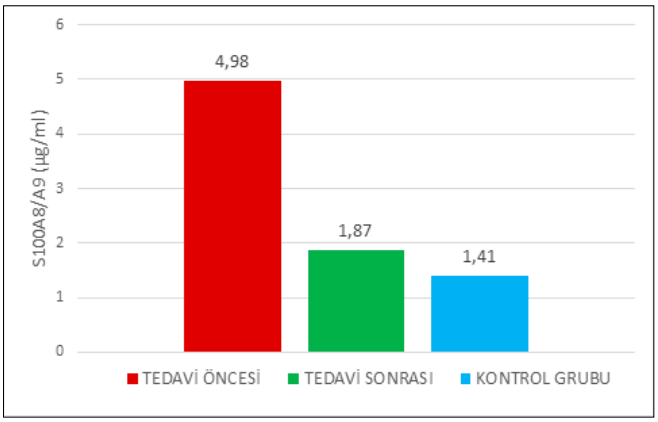
Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 33 hastanın yaş ortalaması 44,3±18,1 (%66,3 erkek, %36,4 kadın) idi. Hasta grubunun Hodgkin lenfoma ilişkili klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 median değerleri sırasıyla 4,98 µg/ml (IQR: 2,6-7,8) ve 1,87 µg/ml (IQR: 1,1-4,8) bulundu. Kontrol grubunda ise S100A8/A9 median değeri ise 1,41 µg/ml (IQR: 0,98-2,73) saptandı (Şekil 1). Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu S100A8/A9 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda tedavi öncesi S100A8/A9 median değerleri tedavi sonrası değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001) (Şekil 2). Hasta grubu tedaviye yanıtlı ve yanıtsız olarak ikiye ayrıldığında iki grup arasında bazal S100A8/A9 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine Hasta grubunda tedavi öncesi bakılan CRP ve ESR değerleri ile S100A8/A9 değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda S100A8/A9'un yeni tanı almış HL hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması S100A8/A9'un HL için potansiyel bir biyomarker kılmakla beraber, S100A8/A9'un HL patogenezinde ve hastalık prognozundaki rolüne yönelik ileri çalışmalar gerekmektedir. Sonuç olarak çalışmamız HL ile S100A8/A9 ilişkisine dair literatüre ilk verileri sunmuştur.

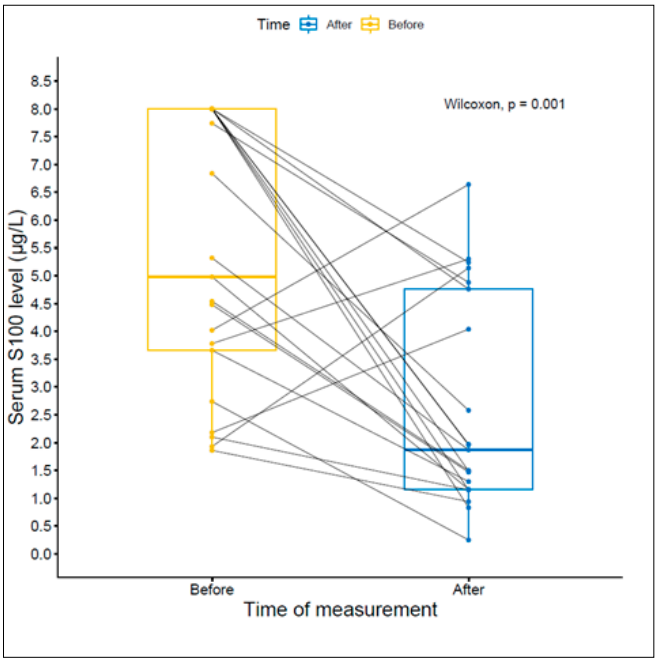
Anahtar kelimeler: Anahtar sözcükler: Hodgkin lenfoma, S100A8 /A9, kalprotektin

Kaynaklar

1. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. 2013;13(3):159-175.
2. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. J Leukoc Biol. 2007;81(1):28-37.
3. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J. The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. J Leukoc Biol. 2009;86(3):557-566.
4. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):499-505.
5. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2001;7(4):460-465.
6. Viemann D, Strey A, Janning A, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. Blood. 2005;105(7):2955-2962.
7. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;36(10):2190-2194.
8. Seth A, Kitching R, Landberg G, Xu J, Zubovits J, Burger AM. Gene expression profiling of ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors. In: Anticancer Research. Vol 23.; 2003:2043-2051.



Resim 1. Hasta ve kontrol grubu S100A8/A9 median değerleri



Resim 2. Hasta grubu tedavi öncesi ve sonrası S100A8/A9 düzeyleri

Tablo 1: Hasta grubunun klinik özellikleri

	Min	Max	Ortanca	Ortalama
Yaş	18	81	46	44,3±18,1
	Kadın		Erkek	
Cinsiyet n (%)	12 (36,4)		21 (63,6)	
			n	%
Evre	Evre 1		1	3
	Evre 2		4	12,1
	Evre 3		9	27,3
	Evre 4		19	57,6
Histolojik tip	Nodüler sklerozan		16	48,5
	Mikst sellüler		12	36,4
	Lenfositten zengin		4	12,1
	Lenfositten fakir		0	0
	Tiplendirelemeyen		1	3
	Var		Yok	
B semptomları n (%)	17 (57)		13 (43)	
Extranodal tutulum n (%)	20 (61,6)		13 (39,4)	
Dalak tutulumu n (%)	19 (57,6)		14 (42,4)	

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-14 Referans Numarası: 6

MM HASTALARINDA; TANI SIRASINDA, TEDAVİ SONRASINDA IL-10, VEGF DÜZEYLERİ VE KEMİK İLİĞİNDEKİ PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Fulya Memiş[1], Güldane Cengiz Seval[2], Yıldız Göker[2], Klara Dalva[2], Selami Koçak Toprak[2]

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

Giriş ve Amaç: IL-10 ve VEGF, MM'nin patofizyolojisinde yer almaktadır. Bu belirteçlerin ekspresyonlarını, tanı sırasında ve tedavi sonrasında analiz ederek ve sağlıklı bireylerle kıyaslayarak; hastalık tanısındaki, takibindeki ve dolayısıyla prognozundaki yerini değerlendirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde Ekim 2017 - Ekim 2018 tarihleri arasında MM tanısı alan 15 hastadan tanı sırasında ve tedavi sonrasında, 20 hastadan sadece tanı sırasında ve 15 sağlıklı gönüllüden periferik kan örneklemesi yapıldı. Numuneler ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Hastaların klinik ve rutin laboratuvar bulguları, organ tutulumları, komorbiditeleri, kemik iliği örneğinde flow sitometri ile bakılan CD27-CD81 değerleri, tedavi özellikleri ve tedavi yanıtları incelendi. Ayrıca otolog hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda mobilizasyon akıbeti de irdelendi.

Bulgular: Hastaların IL-10 düzeyleri ile ISS arasında pozitif korelasyon saptandı (r:0,371, p:0,035) (Spearman's rho). Böbrek tutulumu olanlarda IL-10 ortalaması 14,17 pg/ ml iken tutulum olmayanlarda 7,54 pg/ ml izlendi. Böbrek tutulumu olanlarda VEGF ortalaması 124,46 pg/ ml iken tutulum olmayanlarda 295,28 pg/ ml izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p:0,011/ p:0,012) (Mann-Whitney testi). Tedavi ile VEGF düşüşü istatistiki olarak anlamlı görüldü (p:0,001) (t test). Tedavi yanıtları ile IL-10 ve VEGF arasında ilişki saptanmadı. CD27'si yüksek olanlarda VGPR'ye kıyasla CR yanıtı elde edildiği görüldü (p:0,004) (Kruskal-Wallis analizi). Mobilizasyon ile toplanan CD34 hücre sayısıyla CD27 arasında negatif (r:-0,753, p:0,007), VEGF ile pozitif korelasyon (r:0,645, p:0,032) saptandı (Spearman's rho).

Sonuç ve Tartışma: MM hastalarında ISS evresi artıkça serum IL-10 düzeylerinin de arttığı buna karşın tedavi ile ekspresyonlarında azalma olmadığı ve dahası tedavi yanıtı ile ilişkisi bulunmadığı saptanmıştır. Ek olarak IL-10 seviyesi yüksek olan hastalarda böbrek tutulumunun daha sık olduğu gözlenmiştir.

VEGF düzeyi MM hastalarında tedavi ile düşmektedir fakat bu düşüş tedavi yanıtları ile ilişkili değildir. Ayrıca serum VEGF seviyeleri ve mobilizasyonla toplanan kök hücre sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır.

Hastalık seyri ile ilişkili olduğu düşünülen CD27 ve CD81 ile tedavi yanıtları karşılaştırdığında CD27'si yüksek olanlarda VGPR yerine CR yanıtı alınmaktadır. Bu nedenle CD27 yoğunluğuna göre tanı sırasında tedavi yanıtı hakkında fikir edinebileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra CD27 ve mobilizasyonla toplanan kök hücre sayısı arasında da önemli bir ilişki bulunmaktadır. CD27 ekspresyonu artıkça mobilizasyonda toplanan kök hücre sayısının azaldığı görülmektedir. Düşük bazal CD27 düzeyleri iyi bir kök hücre mobilizasyonunu öngörmektedir.

Anahtar kelimeler: IL-10, VEGF, CD27, CD81, Multipl myelom

Kaynaklar

1. Alexandrakis MG, Goulidaki N, Pappa CA, Boula A, Psarakis F, Neonakis I, Tsirakis G. Interleukin-10 Induces Both Plasma Cell Proliferation and Angiogenesis in Multiple Myeloma. Pathol Oncol Res. 2015 Sep;21(4):929-34.
2. Vacca A, Ria R, Ribatti D, Semeraro F, Djonov V, Di Raimondo F, Dammacco F. A paracrine loop in the vascular endothelial growth factor pathway triggers tumor angiogenesis and growth inmultiple myeloma. Haematologica. 2003 Jan.; 88: 176-185.
3. Wang H, Wang L, Chi PD, et al. High level of interleukin-10 in serum predicts poor prognosis in multiple myeloma. Br J Cancer. 2016; 114(4): 463– 468.

Hasta özelliklerine göre tanıdaki IL-10, VEGF ortalamaları ve gruplar arası fark açısından anlamlılık değeri

Hasta özellikleri (n:35)	IL-10 Ort.*	p değeri	VEGF Ort.*	p değeri
Kadınlar (n:19)	9,26	0,987	247,06	0,518
Erkekler (n:16)	9,21		256,46	
Yüksek LDH'ı olanlar (n:7)	9,77	0,772	250,02	0,635
Normal LDH'ı olanlar (n:28)	9,10		251,68	
Yüksek β2M'ı olanlar (n:21)	10,63	0,113	205,35	0,102
Normal β2M'ı olanlar (n:14)	7,15		320,35	
Kemik tutulumu olanlar (n:19)	9,50	0,934	239,54	0,882
Kemik tutulumu olmayanlar (n:16)	8,92		265,38	
Sinir sis. tutulumu olanlar (n:6)	8,93	0,965	280,06	0,793
Sinir sis. tutulumu olmayanlar (n:29)	9,30		245,41	
Böbrek tutulumu olanlar (n:9)	14,17	0,011	124,46	0,012
Böbrek tutulumu olmayanlar (n:26)	7,54		295,28	

*IL-10 ve VEGF birimi: pg/ ml

Tedavi yanıtları ile CD27 ve CD81 arasındaki ilişkinin anlamlılık değerleri

İLK SIRA TEDAVİ YANITI	CD27 (p değeri)	CD81 (p değeri)
CR VGPR PR	0,004	0,183
SON DURUM YANIT		
CR VGPR PR	0,504	0,321

Tablo 1. ISS ile tanıdaki IL-10 ve VEGF ilişkisi (Spearman's rho)

ISS	*IL-10*	*VEGF*
Correlation coefficient	0,371	-0,357
Sig.(2-tailed)	0,028	0,035

Tablo 2. Mobilizasyon ve tanıdaki CD27, CD81, IL-10, VEGF ilişkisi (Spearman's rho)				
MOBİLİZASYON	***CD27***	***CD81***	***IL-10***	***VEGF***
Correlation coefficient	-0,753	-0,360	0,123	0,645
Sig.(2-tailed)	0,007	0,277	0,719	0,032

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-15 Referans Numarası: 52

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA CD5 POZİTİFLİĞİNİN SAĞKALIM VE TEDAVİ ŞEKİLLERİ İLE İLİŞKİSİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Gülsaran, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif Gülsüm Ümit, Ahmet Muzzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (DBBHL) Non-Hodgkin Lenfomalar içinde en agesif tip oluğ heterojenik bir gruptan oluşur. R-CHOP (Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednisolon) en sık tercih edilen tedavi şeklidir. Bu tedavi ile hastaların %60'ında kür elde edilebilir. Bu tedavi ile kür edilemeyen ya da nüks eden hastalarda ne yazık ki sağ kalım azdır (1).

Bilindiği üzere klinik gidişi öngören birçok sınıflama mevcuttur (Rituksimab Uluslararası Progresyon İndeksi, yaş ilişkili IPI, NCCN-IPI). Bunlarla birlikte morfolojik özellikler ve (Sentroblastik, anaplastik, immunoblastik, vb.) moleküler tipler de (Germinal merkez,aktive B hücreli) activated B-cell) prognoz açısından önem taşır. Özellikle FISH yöntemi ile gösterilen double / triple hit özelliği prognoz ve tedavi için özellikli bir alt grup olarak görülmektedir. Tüm bu bulgular eşliğinde klinisyen hastaya yaklaşımını dikkatlice yapmalıdır.

Literatürde, immunohistokimyasal olarak CD5 pozitifliğinin gösterilmesinin prognoza etkisi ile ilgili yayınlar sınırlı da olsa yer almaktadır. Biz de bu görüşler eşliğinde kendi verilerimizi yayınlamak istedik.

Materyal-Yöntem: 01.01.2015-01.01.2020 yılları arasında DBBHL tanısı alan ve takip edilen hastaları incelemeyi planladık. Bu görüşle yola çıkarak, geriye dönük olarak toplayacağımız bu hastaların labaratuar, radyolojik ve patoloji verilerini belirledik. Kötü prognoza sahip olan ve tedavisi ve izlemi daha özel olan santral sinir sitemi lenfomalarını çalışma dışı bıraktık. Yazımızdaki veriler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bölümüne aittir. Çalışma Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Alt Grubunun da onamı ile çok merkezli planlanmış ve çok merkezli verilerin toplanmasına devam edilmektedir.

Sonuçlar: Toplamda 146 DBBHL tanısı alan hasta belirledik. 6 hasta santral sinir sistemi tutulumu nedeniyle çlışma dışı bırakıldı. 9 hastada immunohistokimyasal olarak CD5 pozitifliği görüldü (Tablo- 1).

Tartışma: Literatürde CD5-pozitif DBBHL hastalarında agresif gidişi gösteren ve tedavi yanıtının zayıf olduğunu belirten az sayıda yayın mevcuttur (2). İmmunohistokimyasal olarak CD5 pozitifliğinin DBBHL hastalarında görülme sıklığı, geniş ölçekli çalışmalarda, %5 – 10 oranındadır. Bu çalışmalara bakıldığında, CD5 pozitif hastalar negatif olanlara oranla daha yaşlı popülasyonu oluştuğu ve kadın cinsiyetin daha sık olduğu görülmektedir. Yine hastalarda daha sık >1 ECOG performans statüsü, laktat dehidrogenaz yüksekliği, ileri evre Ann-Arbore skoru, B semptomları, kemik iliği tutulumu ve yüksek IPI skoru olduğu görülmektedir. Bu popülasyonda hastaların ortalama sağkalımı anlamlı olarak daha azdır (Germinal merkez dışı hastalar da dahil)(p <0.05) (3). Ayrıca double / triple ekspresör sıklığı da bu popülasyonda daha fazladır (4).

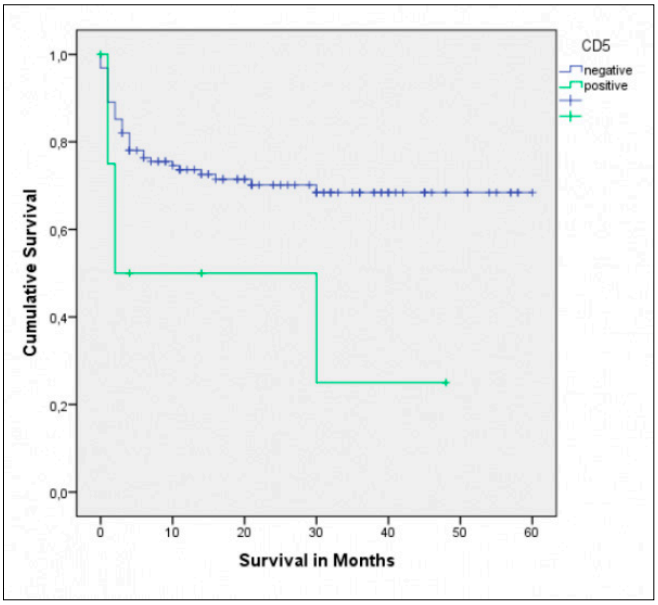
Hastalarımıza baktığımızda, CD5 + DBBHL hastalarının tüm popülasyonun %6.5'unu oluşturduğu görülmektedir. CD5 + ve CD5 – gruplarda ortalama yaşve cinsiyet sıklığı benzerdir. Germinal merkez kökenli olma oranı her iki grupta da (%55) olduğu görüldü. CD5 + hastalarda negatif gruba göre sırayla, Ann-Arbor ≥ 3, B semptomu, LDH yüksekliği, %89 / %55, %78 / %44, %100 / %64 sıklıkları olduğu görüldü. Tüm CD5 %hastalarda R-IPI ≥ 3 ve NCCN - IPI ≥ 4 olarak saptandı (p <0.05). CD5 negatif hasta grubunda sağkalım %70 iken CD5 hasta grubunda %55'di. Ortalama sağkalım pozitif grupta 11.4 ay, negatif grupta 19.8 aydı (p<0.05).

Tek merkez veileri değerlendirildiğinde hasta sayısı az olmakla birlikte literatürü destekler nitelikte idi. Türk Hematoloji Derneği Lenfoma Alt Grubu ile yapılması planlanan çok merkezli çalışmanın sonuçlarını sunmayı planlamaktayız.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma CD5

Kaynaklar

1. Liu Y, and Barta S. K. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2019
2. Chuang WY, Chang H, Shih LY, et al. CD5 positivity is an independent adverse prognostic factor in elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. Virchows Arch. 2015
3. Tang H, Zhou H, Wei J, et al. Clinicopathologic significance and therapeutic implication of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma. Hematology, 24:1, 446-454
4. Na HY, Choe J-Y, Shin SA, Kim H-J, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B- cell lymphoma among Koreans: High incidence of BCL2 and MYC double- expressors. PLoS ONE. 2019; 14(10): e0224247.



Figür 1. Ortalama Sağ Kalım

Hasta Dağılımı

Tablo- 1		
Parametreler	**Hastalar**	
	CD5 + DBBHL	**diğer DBBHL**
Sayı	9	131
Ortalama Yaş	65	64
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	5 / 4	71 / 60
GM / GM dışı	5 / 4	73 / 58
Ann-Arbor ≥ 3	8 hasta (89 %)	72 hasta (55 %)
B semptomları	7 hasta (78 %)	58 hasta (44 %)
LDH yüksekliği	9 hasta (100 %)	84 hasta (64 %)
Ekstranodal tutulum	6 hasta (67 %)	89 hasta (68 %)
Double / Triple Expresor	CD 5 + DBBHL içinde % 30 hastada	
R-IPI ≥ 3	9 hasta (100 %)	61 hasta (46 %)
NCCN - IPI 4-5	5 hasta (55 %)	44 hasta (34 %)
NCCN - IPI ≥ 6	4 hasta (45 %)	31 patients (24 %)
Sağkalım	4 hasta exitus (45 %)	39 hasta exitus (30 %)
Ortalama Sağkalım	11,4 ay	19,8 ay

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-16 Referans Numarası: 136

BAŞVURU ANI TAM KAN SAYIMI PUANLAMASININ COVID-19 HASTALARINDA İLERLEYİCİ HASTALIĞI GÖSTERMEDE ROLÜ

Murat Özbalak[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Yavuz Burak Tor[2], Alpay Alibeyoğlu[2], Murat Köse[2], Naci Şenkal[2], Elif Aksoy[2], Atahan Çağatay[3], Mustafa Erelel[4], Ahmet Gül[5], Figen Esen[6], Serap Şimşek Yavuz[3], Ümmühan İşoğlu Alkaç[7], Tufan Tükek[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[7]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Dünya sağlık örgütü Çin'de yeni bir virus(SARS-CoV2) ile gelişen ön planda ağır alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalığı Şubat 2020'de COVID-19 olarak isimlendirmiştir. Bu gün için 213 ülkenin etkilendiği hastalıkta hastaneye başvuru sırasında yüksek riskli olarak tanımlanan grupta kötü seyir, yoğun bakım ünitesine(YBÜ) yatış daha sık ve ölüm oranı yüksektir. Kötüleşecek olguların, tanı anında ayrıştırılabilmesi ve erkenden yönlenmiş tedavi belirlenmesi önemlidir. Tam kan sayımı(TKS) vücuttaki enflamasyonu yansıtabilmekte ve kötüleşecek olgulara ilişkin bilgi verebilmektedir. Çalışmamızda ilk başvuru sırasında TKS verileri hastalık kötü seyri, antisitokin tedavi ihtiyacı, YBÜ'ye sevk, entübasyon ihtiyacı ve ölüm sonlanım noktaları ile ilişkisi açısından değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimize orta-ciddi COVID-19 ile başvurup yatırılmış 285 hastanın bilgileri geriye dönük incelenmiştir. COVID-19 genel tedavi yaklaşımı hafif olgularda hidroksiklorokin ve azitromisin ile, daha ağır olgularda favipiravir, makrofaj aktivasyonu bulguları olması durumunda ise anti-sitokin tedavi eklenmesi şeklinde olmuştur. Her hastaya antikoagulan koruma uygulanmıştır. Tek değişkenli analizde chi-square testi kullanılmıştır. Anlamlı değerler, ROC analizi ile belirlenmiştir. Anlamlı p değeri<0.05 olarak kabul edilmiştir. Analizimizde STATA MP-64 kullanılmıştır. (İ.Ü.İstanbulTıpFakültesi EtikKurul no:22/05/2020-84932).

Bulgular: Mart-Mayıs 2020 tarihleri arasında PCR pozitif çıkan ve yatırılarak tedavi edilen 285 hasta analize dahil edildi. Median yaş 55yıl (24-90) olup 183 hasta(%64.2) erkekti. Hastaların çoğu(%68) orta dereceli, %32'si ise ciddi hastalık nedeniyle yatırılmıştı. Median yatış süresi 9(2-61) gündü. Orta ve ciddi dereceli hastalık olgularında TKS verilerinde anlamlı fark bulunmamıştır(Tablo1). Kötüleşme(ilerleyici hastalık) %21 hastada tespit edilmiştir. Anti-sitokin tedavi hastaların %33.7'sine uygulanmıştır. Hastaların %16'sı YBÜ'e transfer edilmiş, bu hastaların %89'u entübe edilmek durumunda kalınmıştır. Toplam 26 hastamız(%9.1) vefat etmiştir.

Sonlanım noktalarımız açısından tek değişkenli analizde başvuru sırasındaki lenfosit<620/mcl, nötrofil lenfosit oranı(NLO)>6, trombosit lenfosit oranı(TLO)>350 olması anlamlı bulunmuştur(Tablo2).

Lenfosit<620/mcl olan hastaların ilerleyici pnömoniye (AUC:0.55; 95%CI:0.49-0.60), anti-sitokin tedaviye (AUC0.55, 95%CI:0.51-0.60), YBÜ sevkine (AUC:0.60; 95%CI:0.53-0.67), entübasyona (AUC:0.58; 95%CI:0.51-0.65) ve ölüme (AUC:0.58; 95%CI:0.49-0.67) meyilli olduğu tespit edildi.

NLO>6 ise ilerleyici pnömoni (AUC:0.59; 95%CI:0.52-0.66), anti-sitokin tedavi (AUC:0.62, 95%CI:0.56-0.67), YBÜ sevki (AUC:0.68; 95%CI:0.60-0.75) ve entübasyon (AUC:0.64; 95%CI:0.56-0.72) sıklığı artmış bulundu.

PLO>350 olması durumunda daha sık ilerleyici hastalık (AUC:0.55; 95%CI:0.49-0.61), anti-sitokin tedavi (AUC:0.54, 95%CI:0.49-0.59), YBÜ sevki (AUC:0.61; %95CI:0.54-0.68), entübasyon (AUC:0.58; 95%CI:0.51-0.65) ve ölüm (AUC:0.58; 95%CI:0.49-0.68) gözlendi.

Yukardaki 3 TKS verisi ile puanlama oluşturulmuş; 0-1 ve 2-3 puan şeklinde sınıflama yapıldı. Puanı 2-3 olan olgularda ilerleyici hastalık (AUC:0.55; 95%CI:0.49-0.60), anti-sitokin tedavi (AUC:0.55, 95%CI:0.51-0.60), YBÜ sevki (AUC:0.61; 95%CI:0.54-0.68), entübasyon (AUC:0.57; 95%CI:0.50-0.65) ve ölüm (AUC:0.57; 95%CI:0.48-0.66), puanı 0-1 olanlara göre daha sık gözlendi(Tablo2). Puanı 2-3 olan hastaların yatış süresi (median 11.5gün, ortalama 15.6, aralık:4-49) puanı 0-1 (median 9gün, ortalama 11.3, aralık:2-61) olanlara göre daha uzundu. Puanı 0-1 olan %89'u, puanı 2-3 olan hastaların ise %73.6'sı iyileşip taburcu olmuştur(p=0.009).

SONUÇ: Önerdiğimiz puanlama, enflamatuar süreci öngörmesi açısından basit ama önemli 3 TKS verisini içermektedir. İlerleyici hastalık, anti-sitokin ihtiyacı, entübasyon ve ölümü öngörmemize yardımcı olmakta, orta ve ciddi pnömonili olgulara daha erken ve agresif destek tedavisi uygulamaya yönlendirebilmektedir.

Anahtar kelimeler: coronavirus, VOVID-19, tam kan sayımı, mutlak nötrofil, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733. Prepublished on 2020/01/25 as DOI 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513. Prepublished on 2020/02/03 as DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. Prepublished on 2020/01/28 as DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. Prepublished on 2020/02/08 as DOI 10.1001/jama.2020.1585.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. 10.1001/jama.2020.2648.
6. Peng J, Qi D, Yuan G, et al. Diagnostic value of peripheral hematologic markers for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, croSS-sectional study. J Clin Lab Anal. 2020:e23475. Prepublished on 2020/07/19 as DOI 10.1002/jcla.23475.

Tablo 1. Hastalık ciddiyetine göre başvuru sırası tam kan sayımı (TKS) sonuçları

Median (aralık)	*Tüm hastalar*	*Orta dereceli hastalık (n=194)*	*Ciddi dereceli hastalık (n=91)*	*p*
Lökosit (/mcl)	6100 (1510-97110)	5800 (2310-12710)	6630 (1510-97110)	0.584
Nötrofil (/mcl)	4090 (1020-18500)	3790 (1020-10290)	5000 (1100- 18500)	0.281
Lenfosit (/mcl)	1160 (100-81150)	1255 (100-3230)	1000 (160-81150)	0.283
Monosit (/mcl)	490 (10-6520)	500 (150-1340)	420 (10-6520)	0.197
Eozinofil (/mcl)	0 (0-740)	0 (0-310)	0 (0-740)	0.346
Hemoglobin (g/dl)	13.5 (6.1-17.7)	13.7 (9.1-17.3)	13 (6.1-17.7)	0.266
Trombosit (/mcl)	197200 (75000-552000)	191050 (75000-552000)	222000 (85900-515000)	0.445

Tablo 2. Hastaların tam kan sayımlarının ayrıntılı analizi

n (%)	*Tüm hastalar (n=285)*	*İlerleyici hastalığı olanlar (n=60)*	*p*	*Anti-sitokin tedavi ihtiyacı olanlar (n=96)*	*p*	*YBÜ ihtiyacı olanlar (n=48)*	*p*	*Entübe olan olgular (n=41)*	*p*	*Ölen hastalar (n=26)*	*p*
Lenfosit											
<620/mcl	34 (%11.9)	12 (%35.2)		19 (%55.9)		14 (%41.2)		11 (%32.4)		7 (%20.6) 0.013	
≥620/mcl	251 (%88.1)	48 (%19.1)	0.03	77 (%30.7)	0.004	34 (%13.5)	<0.001	30 (%11.9)	0.002	19 (%7.6)	0.013
Nötrofil lenfosit oranı (NLO)											
>6	67 (%23.5)	23 (%34.3)		38 (%56.7)		26 (%38.8)		20 (%29.9)		10 (%14.9)	
≤6	218 (%76.5)	37 (%16.9)	0.002	58 (%26.6)	<0.001	22 (%10)	<0.001	21 (%9.6)	<0.001	16 (%7.3)	0.059
Trombosit lenfosit oranı (PLO)											
>350	42 (%14.7)	14 (%33.3)		20 (%47.6)		16 (%38)		12 (%28.6)		8 (%19)	
≤350	243 (%85.3)	46 (%18.9)	0.034	76 (%31.3)	0.042	32 (%13.2)	<0.001	29 (%11.9)	0.005	18 (%7.4)	0.016
Tam kan sayımı (TKS) puanlama											
0-1	247 (%86.6)	47 (%19)		76 (%31)		32 (%13.2)		30 (%12.2)		19 (%7.7)	
2-3	38 (%13.4)	13 (%34.2)	0.033	20 (%52.6)	0.009	16 (%42.1)	<0.001	11 (%28.9)	0.006	7 (%18.4)	0.032

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-17 Referans Numarası: 160

İNVAZİF ASPERGİLLOS TANISINDA LATERAL FLOW TESTİ: TEK MERKEZ ÇALIŞMA

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Liv Hospital Ulus, İç Hastalıkları Ve Hematoloji Kliniği

Giriş: İmmunsuprese hastalarda bir çok fırsatçı enfeksiyon gözükmekte iken, bunların en önemli kısmını invazif mantar enfeksiyonları (İMİ) oluşturmaktadır. İMİ'nin en önemli grubunu ise Aspergillus ve türleri karşılamaktadır. Özellikle immunsuprese, uzamış nötropenisi olan, solid organ transplantasyonu geçiren, kök hücre nakli olan veya uzun süreli immunsupresif ilaç kullanan hastalar hedef populasyonu olarak gözükmektedir. Galaktomannan antijeni polisakkarit yapıda bir antijen olup Aspergillus türlerinin duvar yapısında yer almaktadır. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) klavuzlarında erken tanı amacıyla kullanımı önerilmektedir. Biz de kendi hastalarımızda, invazif aspergilloz (IA) erken tanısı amacıyla, IMMY Sona Aspergillus Galaktomannan lateral flow testini (LFT) kullanarak ve eş zamanlı ELISA sonuçları ile kıyaslayarak, test etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Method: Ekim 2019 ile Mayıs 2020 arasında, XXX Hematoloji Servisi'nde yatarak takip edilmiş olan hastalardan alınan serum örneklerinde, hem LFT hem de ELISA yöntemi ile galaktomannan çalışıldı. Çalışmaya toplam 87 hasta dahil edildi. Serum örnekleri alınan tüm hastalar EORTC/MSG klavuzu hasta alt gruplarına göre "proven", "probable", "possible" olarak sınıflandırıldı. Hastaların galatomannan değerleri için ise, hem 0.5 hem de 1.0 cut off alınarak ayrı ayrı eş zamanlı ELISA ile LFT duyarlılığı karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Hastaların 49'u akut miyeloid lösemi (AML) (%56.3), 13'ü akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%14.9), 10'u multipl miyelom (MM) (%11.5), 12'si ise non Hodgkin lenfoma (NHL) (%13.8) tanılı idi. Çalışmaya alınan 11 hasta (%12.6) "proven" gruba uymaktaydı. Geri kalan 54 hasta (%62.1) ise "probable", 22 hasta (%25.3) "possible" enfeksiyon kriterlerini karşılamaktaydı. Onbir (11) "proven" hastanın 7'si sinonazal enfeksiyon (%63.6), 4'ü fungal pnömoni (%36.4) tanılı idi. Yapılan ROC analizi sonuçlarına göre; eş zamanlı ELISA ve LFT ile bakılan ve cut off değerinin 0.5 alındığı galaktomannan değeri için; ELISA ($p=0.022$; AUC=0.533) ve LFT için ($p<0.001$; AUC=0.818) istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edilmiştir. Lateral flow testinin duyarlılığı %72.73, özgüllüğü ise %90.79 olarak sonuçlanmıştır. Cut off değeri 1.0 olarak alındığında ise, ELISA testi ile galaktomannan bakılan grupta istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemezken ($p=0.155$, AUC= 0.513); lateral flow yöntemi ile bakılan galaktomannan değerinde ise ($p<0.044$; AUC= 0.656) istatistiksel anlamlılık olduğu görülmüştür. LFT duyarlılığı bu noktada %36.36, özgüllüğü ise 94.74 olarak sonuçlanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Özellike hematolojik maligniteli, derin sitopenik ve oldukça frajil hasta grubunda BAL gibi invazif methodların uygulama zorluğu ve uygun kültür alma güçlüğü nedeniyle; indirekt mikrobiyolojik yöntemlerin güçlendirilmesi daha da fazla önem taşımaktadır. Kolay, yüksek duyarlılık ve özgüllük ile çalışılabilir bir parametre olması galaktomannan ve lateral flow testine önem kazandırmaktadır. Çalışmamız ülkemiz verileri açısından ilk olma özelliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Lateral Flow, Galaktomannan, İnvazif Aspergilloz, Duyarlılık, Özgüllük

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların dağılımı

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	44	50.6
Erkek	43	49.4
Tanı		
AML	49	56.3
ALL	13	14.9
Miyelom	10	11.5
Lenfoma	15	17.3

Tablo 2. EORTC/MSG Kriterlerine Göre Hastaların Dağılımı

	n	%
Toplam	**87**	**100**
"Proven"	**11**	**12.6**
AML	8	72.7
ALL	2	18.1
NHL	1	9.2
"Probable"	**54**	**62.1**
AML	31	57.4
ALL	9	16.6
NHL	13	24.1
MM	1	1.9
"Possible"	**22**	**25.3**
AML	10	45.4
ALL	2	9.1
NHL	1	4.5
MM	9	41

Kaynaklar

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1091-100. doi: 10.1086/651263.

Perkhofer S, LaSS-Flörl C, Hell M, Russ G, Krause R, Hönigl M et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. Int J Antimicrob Agents. 2010 Dec;36(6):531-6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.08.010.

Heldt S, Hoenigl M. Lateral Flow Assays for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Current Status. Curr Fungal Infect Rep. 2017;11(2):45-51. doi: 10.1007/s12281-017-0275-8.

Borlenghi E, Cattaneo C, Capucci MA, Pan A, Quaresmini G, Franco F et al. Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukaemia developing pulmonary infiltrates. Ann Hematol. 2007 Mar;86(3):205-10. doi: 10.1007/s00277-006-0204-3.

Tablo 3. "Proven" Hastaların Dağılımı ve Hastalık Alt Tipleri

	n	%
"Proven"	**11**	**12.6**
Sinonazal	**7**	**63.6**
AML	4	57.1
ALL	2	28.5
NHL	1	14.4
Pnömoni	**4**	**36.4**
AML	4	100

Tablo 4. Galaktomannan cut off değerlerine (0.5 ve 1.0) göre ROC analizi

Galaktomannan Cut-Off: 0.5 OD				Galaktomannan Cut-Off: 1.0 OD			
	Duyarlılık-Özgüllük	AUC (95% CI)	p		Duyarlılık - Özgüllük	AUC (95% CI)	p
ELISA	100.00-60.58	0.533 (0.423-0.641)	0.022	**ELISA**	100-20.63	0.513 (0.404-0.622)	0.155
Lateral Flow	72.73-90.79	0.818 (0.720-0.892)	**<0.001***	**Lateral Flow**	36.36-94.74	0.656 (0.546-0.754)	**<0.044***

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-18 Referans Numarası: 125

KOVİD-19'UN AKCİĞER TUTULUMU-ŞİDDETİNİ TESPİTTE TROMBOSİT-LENFOSİT, NÖTROFİL-LENFOSİT ORANLARININ PERDİKTİF DEĞERİ

Yusuf Aksu[1], Ali Uğur Uslu[2], Gülten Tarhan[2], Mustafa Karagülle[2]

[1]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanersi Radyoloji Anabilim Dalı
[2]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanersi Dahiliye Anabilim Dalı

Hedefler: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 adını veren yeni koronavirüs önemli bir küresel sağlık problemidir. İnsanlarda enfeksiyona yol açan birkaç koronavirüs var. 2000'li yılların başlarında MERS (Orta Doğu Solunum Sıkıntısı Sendromu) ve SARS (Şiddetli Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) salgın yaptmıştır günümüzde ise COVID-19 pandemi yapmıştır. COVID-19 hastalığı ile ilgili güncel literatür sürekli değişmektedir. Bu çalışmanın amacı, COVID 19'lu hastaların akciğer tutulumu ve şiddetinin Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit Lenfosit Oranı (PLR)ile tahminedilebilirliğinin araştırılmasıdır

Yöntemler: Çalışmamız, 10 Mart 2020 ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında burun ve boğaz örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tanısı almış 215 COVID-19 hastasını içeren retrospektif bir çalışmadır. Temel laboratuvar, klinik özellikler ve görüntüleme verileri Hastanemiz dosya ve arşiv kayıtları incelenerek hastalar elde edildi. COVID-19 hastaları arasında tanı anında akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) taraması bulgularına göre 2 grup oluşturuldu. Birinci gruba BT bulgusu olan 131 hasta, ikinci gruba BT bulgusu olmayan 84 hasta alındı.

Sonuçlar: COVID-19 hastalarının ortalama yaşı 44.6 ± 16.0 (aralık; 18.0-83.0) ve 102 (%47.4) kadın ve 113 (%52.6) erkekti. Bu hastaların 131'inde (%60,9) BT'de akciğer tutulumu tespit edilirken, 84 hastanın (%39,1) BT'sinde akciğer tutulumu saptanmadı. Tablo 1'de akciğer tutulum oranları, tutulum örüntüleri ve şiddet skorları sunulmaktadır. BT bulgusu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir (p <0.0001, p = 0.247). BT bulgusu olan hastalarda NLR 2,22 (11,15) ve PLR 142,77 (387,10), BT bulgusu olmayan hastalarda NLR 1,88 (7,47) ve PLR 130,65 (203,68) idi. NLR ve PLR'nin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi (sırasıyla p = 0,001, p = 0,005) (Tablo 2). NLR, PLR ve diğer parametreler tablosu 2. NLR ile PLR ve TLSS arasında pozitif korelasyon gözlendi (sırasıyla r = 0,225, p = 0,010, r = 0,244, p = 0,005). Tablo 3'te sunulan korelasyon analizi sonuçları

NLR'nin pulmoner tutulumu COVID-19 hastaları arasında ROC analizi ile değerlendirildiğinde, cut-off değeri 1.87 duyarlılık%62, özgüllük%52 ve P = 0.006 olarak bulundu (Eğri altındaki alan [AUC]: 0.611,%95 Güven aralığı [CI]: 0.534-0.687) (Şekil 3). Öte yandan, PLR'nin%64 duyarlılık,%52 özgüllük ve P = 0,030 ile 125,47 kesme değerine sahip olduğu bulunmuştur (AUC: 0,588,%95 CI: 0,511-0,664) (Şekil 3). Aşamalı regresyon analizleri, NLR, PLR ve TLSS arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir (sırasıyla β = 4.370, p = 0.036; β = -4.161, P = 0.024). TLSS, NLR ve PLR'nin doğrusal regresyon analizi yöntemi ile değerlendirildiğinde, çeşitli değişkenlerden bağımsız olarak TLSS'yi yordadığı görüldü (sırasıyla β = 4.370, p = 0.036; β = -4.161, P = 0.024). Doğrusal regresyon analizi sonuçları tablo 4'te gösterildi. Akciğer tutulumu olan hastalarda lober dağılım; sol üst lob, 53 (%40.5), Sol alt lob 108 (%82.4), Sağ üst lob 74 (%56.5), Sağ orta lob, 64 (%48.9) ve Sağ alt olarak belirlendi. lob 101 (%77.1). güncel literatürle uyumlu idi.. Akciğer tutulum paternleri buzlu cam opasiteleri 125 (%95.4) konsolidasyon, 65 (%49.6), retiküler paternn, 78 (%59.5), crazy paving pattern, 45 (%34.4) olarak teyit edildi. En belirgin akciğer tutulum paterni buzlu cam opasiteleri idi.

Sonuç: NLR ve PLR, COVID-19 hastalarının akciğer tutulumunu göstermek ve BT pozitif COVID 19 olan hastaların toplam akciğer şiddet skorlamasının ciddiyetini değerlendirmek için tomografiden bağımsız bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: NLR, PLR, toplam akciğer şiddet skoru, covid 19 pnömoni,

Kaynaklar

1. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, vd. Şiddetli akut solunum sendromu: 138 hastada radyografik görünüm ve ilerleme paterni. Radyoloji 2003; 228 (2): 401–406.
2. Mackay IM, Arden KE. MERS koronavirüsü: teşhis, epidemiyoloji ve bulaşma. Virol J 2015; 12 (1): 222.
3. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Memish ZA. Koronavirüsler: gezginlerde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü. Curr Opin InfectDis 2014; 27 (5): 411–417.
4. DSÖ Genel Direktörü'nün 11 Şubat 2020'de 2019-nCoV ile ilgili tema dia brifingindeki yorumları. Şu adresten ulaşılabilir: www.who.int/dg/ Speeches / detail / who-direktör-general-s-remarks-at-the-media -briefingon-2019-ncov-on-11-şubat-2020. Erişim tarihi 11 Şubat 2020.
5. Li Q, Guan X, Wu P, vd. Yeni Koronavirüs - Enfekte Pnömoninin Wuhan, Çin'deki Erken Bulaşma Dinamikleri. NEngl J Med 2020 Ocak 29. doi: 10.1056 / NEJMoa2001316. [Baskı öncesi epub]
6. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, vd. Yeni Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. Am J Respir Crit Care Med 2020 Şubat 15; 201 (4): 7-8.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, vd. Çin'de Pnömonili Hastalardan Yeni Bir Koronavirüs, 2019. N Engl J Med 2020 24 Ocak. Doi: 10.1056 / NEJMoa2001017. [Baskı öncesi epub]

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

SS-19 Referans Numarası: 216

AHKN OLAN AML TANILI HASTALARDA SEKONDER İNVAZİF MANTAR ENFEKSİYONU PROFİLAKSİSİNİN YERİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk, Uğur Şahin, Atilla Uslu, Hülya Yılmaz, Ekin Kircali, Derya Koyun, Güldane Cengiz Seval, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Günhan Gürman, Sinem Civriz Bozdağ

Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş ve Yöntem: İnvazif mantar enfeksiyonları allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) olan hastalarda önemli bir ölüm ve morbidite nedenidir. Bu çalışmada, Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakli Ünitesinde AHKN nakli olmuş, erişkin akut myeloid lösemili hastaların klinik bilgileri geriye dönük olarak incelenmiş, sekonder invazif mantar enfeksiyonu profilaksi tedavisi alma sıklığı araştırılmıştır. Ayrıca sekonder profilaksi tedavisi alan hastaların, almayanlara kıyasla gelişen klinik sonuçları; nüks dışı ölüm, hastalıksız sağkalım, tüm sağkalım yönünden

değerlendirilmiştir. Hastalara invazif mantar enfeksiyonu tanıları konulurken EORCT invazif mantar enfeksiyonu tanı kriterleri kullanılmıştır.

Bulgular: Ocak 2015 ve Nisan 2020 tarihleri arasında AHKN olan AML tanılı 98 hasta araştırmaya eklenmiştir. Hastaların %48'i erkek iken %52'si kadındır. Ortanca yaş 48 (18-68)'dir. Hastaların AHKN sonrası ortanca izlem süresi 10,3 (0.1-55 ay) aydır. Hastaların %31'inde (n=31) nakilden önce mantar enfeksiyonu öyküsü mevcuttur. Bu enfeksiyonların %87'si (n=27) akciğer kaynaklı, %8'i (n=3) sinonazal kaynaklı, %3' (n=1) ise dalak kaynaklıdır. Hastaların %34'ünde (n=34) nakilden sonra mantar enfeksiyonu gelişmiştir. Hastaların %62'si (n=61) AKHN'ne flukonazol profilaksisi ile girmiş, %38 (n=37) ise sekonder küf profilaksisi almıştır. Sekonder profilaksi alan hastaların %18,4'ünde (n=18) vorikonazol, %12,2'sinde (n=12) posakonazol, %5,1'inde (n=5) LAMB ve %2'sinde (n=2) ekinokandin grubu ilaçlar tedavide kullanılmıştır. Sekonder küf mantarı profilaksisi alan hastaların %39'unda (n=12) invazif mantar enfeksiyonu gelişmiş ve bu hastaların 6'sına LAMB, 4'üne vorikonazol 2'sine ise posakonazol tedavisi verilmiştir. Sekonder profilaksi almayan hastaların %36'sında (n=22) fungal enfeksiyon gelişmiş, bu hastaların 10'unda LAMB, 6'sında Vorikonazol, 4'ünde Posakonazol ve 2'sinde ise LAMB ve Vorikonazol birlikte tedavileri uygulanmıştır. Sekonder profilaksi alan ve almayan hasta grupları arasında fungal enfeksiyon gelişim riski açısından farklılık bulunmamıştır (p=0.714). Sekonder profilaksi alan ve almayan hasta grupları arasında, yaş, nakil öncesi hastalık durumu, kök hücre kaynağı, hazırlama rejimi yoğunluğu (myeloablatif hazırlama rejimi, azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi, myeloablatif olmayan hazırlama rejimi), ATG kullanımı, nakil sonrası (post-transplant) siklofosfamid kullanımı, verici tipi, kan grubu ve cinsiyet uyuşumsuzluğu, 2-4. derece akut GVHD, TPN kullanımı açısından farklılık saptanmamıştır. Nakilden önce mantar enfeksiyonu geçiren hastalarda ortanca antifungal ilaç kullanım süresi 44 gündür. Sekonder profilaksi alan ve sekonder profilaksi gerekmeyen hastalar arasında hastalıksız sağkalım (PFS), nüks dışı mortalite (NRM) ve tüm sağkalım (OS) açısından istatistiki farklılık saptanmamıştır (p=0.83 ve p=0.92).

Tartışma ve Sonuç: Literatürde AHKN öncesi küf mantarlarına karşı sekonder profilaksinin kullanımına dair veri yok denecek kadar azdır. Nakil öncesi mantar enfeksiyonu olan ve sekonder profilaksi alan hastaların NRM riskinin sekonder profilaksi gereksinmeyen hastalarla aynı olması, nakil öncesi uygulanan sekonder profilaksinin mantar enfeksiyonları başat bir ölüm nedeni olmaktan çıkarması olarak yorumlanmıştır. Sekonder profilaksi alan hastalarda nakilden sonra daha az invazif fungal enfeksiyon gelişimi olmuştur ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Geniş ölçekli çalışmalar, söz konusu sonuçların daha iyi şekilde aydınlatılmasını sağlayacaktır.

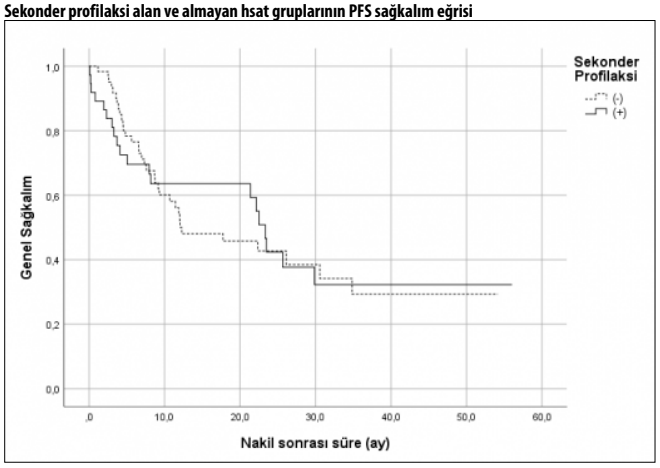
Anahtar kelimeler: allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, invazif mantar enfeksiyonu, sekonder profilaksi, akut myeloid lösemi

Kaynaklar

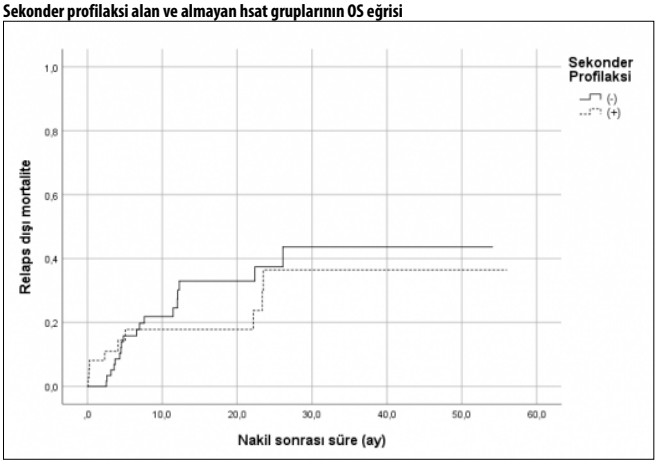
Cordonnier, C., Rovira, M., Maertens, J., Olavarria, E., Faucher, C., Bilger, K.,... & De la Cámara, R. (2010). Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. Haematologica, 95(10), 1762-1768.

De Pauw, B., Walsh, T. J., Donnelly, J. P., Stevens, D. A., Edwards, J. E., Calandra, T.,... & Denning, D. W. (2008). Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. Clinical infectious diseases, 46(12), 1813-1821.

Sekonder profilaksi alan ve almayan hsat gruplarının PFS sağkalım eğrisi



Sekonder profilaksi alan ve almayan hsat gruplarının OS eğrisi



■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-20 Referans Numarası: 282

KOVID-19 HASTALARINDA HİPERKOAGULABİLİTE ROTASYONEL TROMBOELASTOMETRE İLE SAPTANABİLİR

Olga Meltem Akay[4], Mehmet Gökhan Gönenli[1], Zeynep Kömesli[1], Said İncir[2], Özlem Yalçın[3]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
[4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Yeni Koronavirüs infeksiyonu (KOVID-19), ilk olarak Aralık 2019 tarihinde Çin'in Vuhan Eyaleti'nde tanımlanmış olup tüm dünyada katlanarak artan enfekte hasta sayısı ile birçok ülkede mortalitede belirgin artışa yol açmıştır. En ağır hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta tek organ yetmezliği (Örnek; solunum yetmezliği) ile başvurmaktadır, ancak bu hastaların bir kısmı daha sistemik bir hastalığa ve çoklu organ yetmezliğine ilerlemektedirler. KOVID-19 hastalarında çok sayıda kompleks ve değişken koagülasyon anormallikleri (hiperkoagulabl durum lehine) görülmekte ve trombozu önleme veya tedavi etmek için uygun değerlendirme ve girişimler konusunda soruları gündeme getirmektedir. Bu hastalarda en önemli kötü prognostik özelliklerden biri koagülopati gelişimidir. Literatürde, hastaneye yatırılması gereken KOVID-19 hastalarında, konvansiyonel hemostaz testlerinin (trombosit sayısı, PT, fibrinojen, D-dimer) hastalık şiddeti ve prognozun belirlenmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir.

Rotasyonal tromboelastometri (ROTEM), pıhtının viskoelastik ve mekanik özelliklerini ölçerek kan pıhtılaşma sürecini global olarak değerlendirir ve in vivo hemostazı yansıtır. Çalışmamızda, hemostatik sistemin izole kısımlarını değerlendiren konvansiyonel hemostaz testlerinin aksine ROTEM analizi ile COVID-19'da gelişen hemostatik değişikliklerin global olarak değerlendirilmesi ve hastalığın şiddeti ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, PCR yöntemi ile SARS-Cov-2 virüsü tespit edilmiş toplam 27 hasta ve 37 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm hastalardan hastaneye yatış anında tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer ve ROTEM ile INTEM ve EXTEM analizi yapılarak CT (pıhtılaşma zamanı=sn), CFT (pıhtı oluşma zamanı=sn) ve MCF (maksimum pıhtı sertliği=mm) parametreleri değerlendirildi. CT ve CFT'de kısalma, MCF'de artma olması hiperkoagulabilite lehine yorumlandı.

Sonuçlar: EXTEM analizinde KOVID-19 hastalarında MCF kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek (p=0.001) saptandı. EXTEM-CFT'in istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KOVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre kısa olduğu görülmüştür. INTEM analizinde KOVID-19 hastalarında MCF kontrol grubuna göre yüksek (p<0.0001), INTEM-CFT ise kısa (p=0.006) saptandı. INTEM-CT 'in istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KOVID-19 hastalarında kontrol grubuna göre kısa olduğu görülmüştür. INTEM-MCF ile trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki mevcuttu (p =0.001).

Tartışma: Çalışmamızda KOVID-19 hastalarında INTEM analizinde saptadığımız CT'de kısalma ve MCF'de artma, EXTEM analizinde saptadığımız MCF'de artma hiperkoagülabilite lehine yorumlanmıştır. Sonuçlarımız,

KOVID-19 hastalarında hiperkoagülabiliteye eğilim olduğu ve viskoelastik analizlerin bu amaçla kullanılabileceğini göstermektedir. ROTEM, KOVID-19 hastalarında prognostik önemi olan tromboz riskini belirlemede ve tromboprofilaksi için aday hastaların seçiminde kullanılabilecek hızlı ve duyarlı bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, koagulasyon, ROTEM

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-22 Referans Numarası: 205

FANCONİ ANEMİLİ HASTALARIMIZDA FENOTİP- GENOTİP İLİŞKİSİ VE VACTERL-H BİRLİKTELİĞİ

Canan Albayrak[1], **Davut Albayrak**[2]

[1]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun*
[2]*Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü*

Fanconi anemisi esas olarak otozomal resesif bir sendrom olup hastaların %60'ından fazlasında fiziksel anomaliler görülmektedir. Hastaların izleminde kemik iliği yetmezliği, AML ve solid tümörler gelişmektedir. En az 22 gende patolojik değişiklikler tanımlanmıştır. En sık FANCA %60, FANCC %14 ve FANCG %10 genlerinde değişiklik tanımlanmıştır. VATER birlikteliği ise, daha genişletilmiş haliyle VACTERL veya VACTERL-H, vertebra anomalisi, anal atrezi, kardiak anomaliler, trekea- ösefagial fistül, renal anomali, ekstremite (radius ve baş parmak) anomalisi ve hidrosefali kelimelerinin baş harflarinden oluşan bir kısaltmadır ve bu konjenital anomalilerin üç yada daha fazlasının kombinasyonu ile tanımlanmış bir hastalıktır. Sporadik olarak görülmekte ve sıklığı genel popülasyonda on binde veya kırk binde bir olarak bildirilmektedir. VACTERL-H birlikteliği ile eş zamanlı veya sonradan Fanconi anemisi tanısı alma olasılığı %5-30 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda erken başlangıçlı orta hat beyin tümörleri, Wilms tümörleri ve AML riski çok artmıştır.

Bölümümüzde klinik, laboratuvar ve mitomisin C testi pozitifliği ile Fanconi anemisi tanısı konulan hastaların genetik mutasyonları çalışılarak fenotip-genotip ilişkisi araştırıldı. Hastalarımız özellikle VACTERL-H birlikteliği açısından değerlendirildi.

Kliniğimizde izlenen 40 Fanconi anemisinden 11 hastanın mutasyonu tespit edildi. Hastalarımızın üçü erkek, sekizi kızdı. Yaşları 2- 21 arasında olup ortanca yaş 10 idi. Üç ailede iki hasta kardeş tanımlanmıştı. On hastanın FANCA geninde mutasyon tespit edildi. İkisi kardeş dört hastada bileşik heterozigotluk, ikisi kardeş üç hastada büyük homozigot delesyon, ikisi kardeş üç hastada ise homozigot missense mutasyon tespit edildi. FANCA geninde sekiz farklı patolojik alel gösterildi. VACTERL-H birlikteliği olan bir hastada FANCG geninde c.2504+1G>C homozigot mutasyonu tespit edildi.

Fanconi anemisi ülkemizde sıklıkla görülmektedir. Ancak genotip belirleme çalışmaları son yıllarda başlamıştır. Bu çalışma Türkiye'den bildirilen ilk Fanconi anemisi genotip sonuçlarıdır. Daha çok sayıda hastamızda genotip sonuçları elde edilerek ülkemizdeki Fanconi genotip sıklığı belirlenmeli ve fenotiple ilişkisi araştırılmalıdır. Ayrıca VACTERL-H birlikteliği görülen hastalar Fanconi anemisi açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: fankoni anemisi, fenotip- genotip, vacterl-H birlikteliği

Kaynaklar

1. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. Br J Haematol. 2017;177(4):526-542.
2. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. Blood Rev. 2019;37:100589.

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

SS-23 Referans Numarası: 50

APLASTİK ANEMİ İLE BİRLİKTELİĞİ OLAN VE OLMAYAN PNH HASTALARINDA ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ

Fergün Yılmaz[1,12], **Nur Soyer**[2,12], **Güldane Cengiz Seval**[3], **Sinem Civriz Bozdağ**[3,12], **Pervin Topçuoğlu**[3], **Ali Ünal**[4,12], **Leylagül Kaynar**[4], **Gokhan Ozgur**[5,12], **Gulsan Sucak**[5], **Hakan Göker**[6], **Mustafa Velet**[6], **Hakan Özdoğu**[7], **Mehmet Yılmaz**[8,12], **Emin Kaya**[9,12], **Ozan Salim**[10,12], **Burak Deveci**[11], **İhsan Karadoğan**[11], **Güray Saydam**[2,12], **Fahri Şahin**[2,12], **Filiz Vural**[2,12]

[1]*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[2]*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[3]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[4]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[5]*Medical Park Bahcesehir Hastanesi, Hematoloji Ve Transplantasyon Kliniği*
[6]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[7]*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı, Adana Kemik İliğ Transplantasyon Merkezi*
[8]*Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[9]*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[10]*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilimdalı*
[11]*Medstar Antalya Hastanesi, Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, İstanbul Gelişim Üniveristesi*
[12]*Pesg, Pnh Eğitim Ve Çalışma Grubu*

Giriş: Paroksismal nocturnal hemoglobunüri (PNH) hastalarının tedavisinde kompleman sisteminin değişik basamaklardaki inhibisyonu umut vaat edici bir tedavi yöntemidir. Hastalığın belirti ve bulgularını kontrol etmekte etkin bir tedavi olsa da küretif bir tedavi seçeneği değildir. Özellikle kompleman inhibisyonuna rağmen devam eden hemolizi, replasman ihtiyacı ve kemik iliği yetmezliği ile birlikteliği olan hasta grubunda halen tek küratif tedavi seçeneği allojeneik kök hücre naklidir. Bu çalışmamızda aplastik anemi ile birlikteliği olan (PNH/AA) ve olmayan PNH hastalarında yapılmış allojeneik kök hücre naklinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: PNH/ PNH –AA tanısı olan ve on nakil merkezinde allojeneik kök hücre nakli yapılan toplam 35 hasta retrospektif olarak tarandı.

Sonuçlar: 16 (%45.7) PNH ve 19 (%54.3)PNH –AA hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 32 (18-51) idi. 18 (51.4%) hastada devam eden hemoliz ve replasman ihtiyacı, 12 (34.3 %) hastada PNH/AA ve 5 hastada (14.3%) her iki endikasyon birlikteliği nakil endikasyonlarını oluşturmaktaydı. Hastalardaki sağkalım analizlerine baktığımızda; 2 yıllık genel sağ kalım (OS) ve GVHH'sız ve graft yetmezliksiz sağ kalım (GFFS) oranları sırasıyla %81.2 ve %78.1 idi. 2 yıllık sağ kalım PNH ve PNH / AA hastalarında sırasıyla %81.3 ve %79.9 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p =0,87).Tam uyumlu akraba donor ve tam uyumlu akraba dışı donor alt grupları karşılaştırıldığında 2 yıllık OS ve GFFS oranlarında istatistiksel fark gözlenmedi.

Sonuç: Seçilmiş PNH ve PNH /AA hasta grubunda akraba veya akrabadışı tam uyumlu donor ile yapılan allojeneik kök hücre nakli uygun bir seçenektir. Özellikle refrakter hemolizi ve replasman ihtiyacı devam eden ve kemik iliği yetmezliği bulguları olan hasta grubunda allojeneik kök hücre nakli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Paroksismal nokturnal hemoglobinuri, allojeneik kök hücre nakli, sağ kalım

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

SS-24 Referans Numarası: 62

RELAPS/ REFRAKTER KLL HASTALARINDA VENETOKLAKSIN ETKİLİLİĞİ: ULUSLARARASI FAZ 3B ÇALIŞMA (VENICE I)

Fatih Demirkan[1], **Önder Arslan**[2], **Burhan Ferhanoğlu**[3], **Mehmet Turgut**[4]

[1]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*
[2]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi*
[3]*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi*
[4]*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Giriş: Relaps / refrakter (R/R) kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarda, 17p / TP53 aberasyonlarının ortaya çıkardığı zorluklar nedeniyle karşılanmamış tıbbi ihtiyaç devam etmektedir. Venetoclax (VEN), seçici bir BCL-2 inhibitörüdür. Biz, burada, bugüne kadar R / R KLL hastalarında VEN monoterapisinin etkililiğini değerlendiren en büyük çok merkezli çalışma olan VENICE-I'den (NCT02756611) elde edilen sonuçları sunmaktayız.

Amaç: R/R KLL hastalarında VEN monoterapisinin etkinliğini değerlendirmek.

Yöntem: Bu açık etiketli, tek kollu, Faz 3b çalışmada, 17p / TP53 aberasyonları olanlar da dahil olmak üzere R/ R KLL hastaları, 20 mg/gün'den 400 mg/güne yükseltilecek şekilde 5 haftalık doz titrasyonunun ardından. 2 yıl VEN aldılar. Hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındı. Klinik cevap 24, 36 ve 48. Haftalarda (iwCLL 2008 e göre) değerlendirildi. Minimum rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmeleri için periferik kan (PB) başlangıçta (BL) ve 24 ve 48. haftalarda toplandı. Birincil sonlanım noktası, 48. haftadaki BCRi-naïf (BCRi-N) hastalarında eksik kemik iliği geri kazanımı olan tam remisyon (CRi) veya tam remisyondu(CR). İkincil sonlanım noktaları ise şunları içerir: Genel Yanıt Oranı (ORR), Progresyonsuz Sağkalım (PFS), Genel Sağkalım (OS), Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi - Lösemi Anketi (FACT-Leu) ve güvenlik ile değerlendirilen yaşam kalitesi (QOL),. Yeni nesil dizileme ile MRD durumu ise keşifsel son noktaydı.

Sonuçlar: 30 Haziran 2019 itibariyle, çalışma 191'i BCRi-N ve 67'si daha önce BCRi-tedavisi (BCRi-EXP) olan 258 hastayı (%69.8 erkek; ≥65 yaşında%63.6) içermiştir. BCRi-N grubundaki hastalar önceden medyan 1 ve BCRi-EXP grubundakilerse medyan 3 (VEN başlamadan önce 9 aylık medyan BCRi tedavisi) sıra tedavi almışlardı. BCRi-N hastalarının %16.8'inde ve BCRi-EXP hastalarının %43.3'ünde 17p/TP53 sapması bildirilmiştir. BCRi-EXP grubunda 20 hasta, R/R veya progresif hastalık (PD) nedeniyle; 36 hasta ise toksisite nedeniyle bruton tirozin kinaz tedavisini (BTKi) tedavisini bırakmışlardır. Ortalama VEN süresi BCRi-N ve BCRi-EXP grubu için sırasıyla 20.4 ay ve 23.2 aydı. 48 haftada PB saptanamayan MRD (uMRD), BCRi-N ve BCRi-EXP grupları için sırasıyla %35.6 (68/191) ve %26.9 (18/67) idi. 24 aydaki PFS (24 mos PFS tahmini%) genel olarak 30.5 (%77.0), 17p/TP53 aberasyonu olan hastalarda 28.6 (%67.1) ve BCRi-N için 30.5 (%79.4) ve BCRi -EXP için 28.6 (%69.9) idi. UMRD veya CR/CRi olan hastalarda medyan PFS'ye ulaşılamamıştır. Kısmi remisyon / nodüler kısmi remisyon (PR / nPR) olan PFS 30.5 aydı. OS %83.7 ve BCRi-N ve -EXP grupları için sırasıyla %88.0 ve %71.6 idi. İlave MRD ve BCRi başarısızlık dağılımı (PD'ye karşı toksisite) analizleri planlanmaktadır. QOL, 48 haftada klinik olarak anlamlı iyileşmeyi gösterdi (FACT-Leu lösemi alt ölçeğinde BL'den ortalama değişim: BCRi-N, 6.5; BCRi-EXP, 7.8).

Sonuç: Bu Faz 3b çalışma, VEN monoterapisi ile R/R KLL'si olan hastalarda derin yanıtlar (CR ve / veya uMRD) elde edebildiğini ve tolere edilebilir ve yönetilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu doğrulamaktadır. UMRD olan, daha iyi iwCLL cevabı olan hastalarda ister BCRi-N isterse de BCRi-EXP hastalarında PFS süresi daha uzundu.

Anahtar kelimeler: venetoclax, kll, tedavi

Tablo 1. BCRi-naif ve BCRi- almış hastalarda VEN tedavi yanıt oranları

	Tüm populasyon (N = 258)	*BCRi-naif (n = 191)*	*BCRi almış (n = 67)*
48. Haftada Yanıt, n (%) [%95 CI]			
CR / CRi	84 (32,6) [26,9, 38,6]	67 (35.1) [28.3, 42.3]	17 (25,4) [15,5, 37,5]
PR / nPR	121 (46.9) [40.7, 53.2]	96 (50.3) [43.0, 57.6]	25 (37.3) [25.8, 50.0]
Toplam yanıt oranı, n (%) [%95 CI]	206 (79.8) [74.4, 84.6]	163 (85.3) [79.5, 90.0]	43 (64,2) [51,5, 75,5]
Cut off'da genel sağkalım *, n (%)	216 (83.7)	168 (88.0)	48 (71.6)
Progresyonsuz sağkalım, ay, medyan [%95 CI]	30.5 [28.6, 30.5]	30.5 [29.6, 30.5]	28,6 [28,6, -]
17p / TP53	28,6 [28,6, 30,5]	-	-
En iyi PB u MRD	Erişilmemiş		
CR / CRi	Erişilmemiş		
PR / nPR	30.5 [-, -]		
24 aylık progresyonsuz sağkalım tahmini,%, [%95 GA]	77,0 [70,7, 82,2]	79.4 [71.9, 85.2]	69,9 [56,8, 79,7]
En iyi PB uMRD (10-4, yeni nesil sıralama kullanarak; ITT), n (%)	98 (38.0)	77 (40.3)	21 (31.3)
CR / CRi	-	30/67 (44.8)	12/17 (70,6)
PR / nPR		43/96 (44,8)	8/26 (30.8)

SS-25 Referans Numarası: 209

RELAPS REFRAKTER HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA BENDAMUSTİN TEDAVİSİ İLE BİRLİKTE BRENTİKSUMAB VEDOTİN KULLANIMI

Sinan Mersin, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Pınar Tarkun, Serkan Ünal, Merve Gökçen Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Uygulama Hastanesi

HLGiriş: Hodgkin lenfoma (HL) hematolojik maligniteler arasında %10 sahiptir [1, 2]. Klasik tip (%90) ve NLP (%10) olarak ikiye ayrılır [3]. Klasik tipteki HL kemosensitif olup, hastaların büyük kısmı ilk sıra kemoterapiden (ABVD, BEACOPP protokolü vb.) ve ardı sıra gelen radyoterapiden fayda görür. Fakat ileri evredeki (Lugano evre 3,4) yüksek riskli hastaların bir kısmı, bu tedavilere dirençlidirler veya sonrasında relaps geliştirirler. Tedavi yoğun bir kurtarma (salvage) tedavisi ve bunun ardından gelen otolog kök hücre naklidir [3-5]. Uzun bir progresyonsuz (PFS) ve toplam sağ kalım (OS) için bu tedaviler ile tam yanıt hedeflenmelidir ve en sık kullanılan kurtarma tedavileri ICE veya DHAP protokolleri gibi rejimlerdir. Bu tedaviler sırasında sitotoksisite gibi yan etkiler izlenmekte olup hedeflenen tama yakın yanıt hastaların %20 ila %50'si arasında yakalanabilir [6, 7]. Mortalitenin yüksek izlendiği bu hasta grubunda daha etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Brentiksumab vedotin, güçlü bir anti-mikrotübül (MMAE) ile konjuge edilmiş bir anti-CD30 antikorudur. CD30 proteinine bağlandıktan sonra hücre içine alınıp, tubulinlere bağlandığı lizozomlara taşınılarak etki gösterir. Hücre döngüsünün durmasına ve apopitoza yol açar. Tedavide; yüksek riskli HL'da otolog nakil sonrasında konsolidasyonda, relaps HL tanılı hastalarda, sistemik - primer kütanöz anaplastik büyük veya t-hücreli lenfomalarda ve son olarak son yıllarda HL ilk sıra tedavisinde AVD tedavisi ile kullanılmaktadır [8]. BV son yıllardaki bazı çalışmalarda alkilleyici bir ajan olan bendamustin ile birlikte relaps ve refrakter HL'da kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda tam yanıt oranları %62,3 ila 76 arasında değişmekte, diğer tedavilere göre daha fazla umut vaat etmektedir. PFS (17,9 ay) ve OS (1 yıl için %95,7; 2 yıl için %72) sürelerinin uzun olduğu, yan etkilerin de daha az olduğu gösterilmiştir [9-12]. Biz de son iki yılda bu iki ajanı tedavide birlikte kullanan 6 relaps refrakter HL tanılı hastadaki verilerimizi sunmayı planladık

Sonuçlar: Kocaeli üniversitesinde 2016 ila 2019 arasında tanı alan refrakter- relaps toplam altı ileri evr hastanın verilerini retrospektif inceledik. Epidemiyolojik verilerini, tanı tarihleri, evreleri, tipleri, ECOG skorları, aldıkları ikinci sıra tedaviler ve tanı anı ortalama değerleri Tablo-1 de özetledik. İlk sıra olarak standart 6 kür ABVD alan yanıt değerlendirmeleri, nüks tarihleri, aldılarsa ikinci sıra tedavileri ve BV + bendamustin (BvB) tedavileri kayıt edildikten sonrayanıt değerlendirmeleri yapıldı. Tedaviyi alan hastalar 21 günde bir bendamustin dozu 90 mg/m2, BV dozu 1,8 mg/kg olarak toplam 2 kür olarak aldı. 2 hastada grade 1-2 nötropeni dışında hastalarda belirgin yan etki izlenilmedi. 2 kür tedavi aldıktan sonra hastaların değerlendirmeleri yapıldı tablo-2 de özetlendi. Altı hastanın dördü bu tedavi sonrası tam yanıt alırken iki hasta yanıt alınamadı. Yanıt alınan hastalara OKİT planlandı ve bu sunum hazırlanırken 3 hasta OKİT için mobilize edilmekteydi. Bir hasta tedavi sonrası nakil olmuştu fakat 14. Ayında nüks etti.

Tartışma: BvB tedavisi yeni çalışmalarla, tedavi şansı erken evre HL hastalarına göre düşük olan relaps refrakter HL hastaları için bir tedavi seçeneği olanağı olarak gelişmektedir. Yan etkisi daha az olan ve tedaviye yanıt daha yüksek olan bu tedavi ile ilgili tecrübe azdır. Çalışmamızda hasta sayısı az olmasına rağmen tedaviye yanıt oranları literatürdeki diğer çalışmalara benzemektedir [9-12]. Hastaların büyük bir çoğunluğunun yakın dönemde tedavi almış olması sebebi ile PFS hesaplanamamıştır. Yan etki değerlendirmesi ise diğer çalışmalara göre bizim hastalarımızda daha az olduğunu göstermiştir. Az hasta sayısına rağmen bu veriler relaps refrakter HL tanılı hastalarda bu kombinasyon tedavisinin bir alternatif olabileceğini göstermektedir. Yine de sağlıklı bir değerlendirme yapılabilmesi için çok daha fazla hastanın olduğu geniş randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, Brentiksumab vedotin, Bendamustin, ICE

Kaynaklar

Sant, M., et al., Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood, 2010.

Smith, A., et al., Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer, 201

Laurent, C., et al., Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. Medicine (Baltimore), 2015

Gallamini, A., et al., Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD

Byrne, B.J. and J.P. Gockerman, Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 2007.

endler, J.H. and J.W. Friedberg, Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. Oncologist, 2009.

moskowitz, C.H., et al., Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression phase 3 trial. Lancet, 2015.

Iannitto, E., et al., Brentuximab vedotin in association with bendamustine in refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. A retrospective real-world study. Eur J Haematol, 2020.

LaCasce, A.S., et al., Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Özellik		Sayı (%)
Ortalama yaş (En küçük- büyük):		39 (25-64)
Cinsiyet (Kadın-Erkek):		3/3 (50/50)
Evre (Lugano)		
3A		3 (50)
4A		1 (16,7)
4B		2 (33,3)
Alt Tipi:		
Nodüler Sklerozan		3 (50)
Mikst Selüler		2 (33,3)
Lenfositten Fakir		1 (16,7)
Ortalama tanı laboratuvar değerleri:		Ortalama. (Min/Max)
Hemoglobulin (gr/dl)		12,0 (10,5/15,9)
Lökosit (x10^9/l)		8915 (1730/12000)
Platelet (x10^9/l)		321833 (185000/544000)
Kreatinin (mg/dl)		0,71 (0,5/0,95)
Kalsiyum (mg/dl)		9,24 (8,5/9,8)
LDH (U/L)		212 (168/244)
ALT (U/L)		18,3 (6/29)
AST (U/L)		18,6 (10/35)
Tanı sırasında;		
ECOG:0		6 (100)
BV+ Bendamustine tedavi sırası:	3	5 (83,3)
	2	1 (16,6)
İkinci sıra tedavi:	ICE	3 (50)
	BEACOPP	2 (33,3)

Kısaltmalar: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BV: Brentiksumab vedotin, ICE: ifosfamid, karboplatin ve etoposid, BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorobusin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prenizolon.

Tablo 2. Yanıt değerlendirmeleri

	Sayı (%)
Birinci sıra ABVD sonrası refrakter;	
Deauville: 5	3 (50)
İkinci sırada yanıtlar;	
BEACOPP ile Deauville: 4	1
BEACOPP ile Deauville: 1	1
ICE ile Deauville: 2	1
ABVD sonrası Relaps;	3 (50)
İkinci sırada yanıtlar:	
ICE ile Deauville: 2	1
ICE ile Deauville: 5	1
BvB tedavi öncesi:	
Primer refrakter:	1 (16,7)
Relaps;	5 (83,3)
Öncesinde 2 sıra tedavi:	2 (33,3)
Öncesinde 3 sıra tedavi:	3 (50)
BvB yanıt değerlendirmesi	
Deauville: 5	2 (33,3)
Progresyon ve exitus	1
Nivolumab tedavisi	1
Deauville: 1	4 (%66)
İdame tedavi: Otolog nakil ve idame BV	

Kısaltmalar: BV: Brentiksumab vedotin, ICE: ifosfamid, karboplatin ve etoposid, BEACOPP: Bleomisin, etoposid, doksorobusin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin ve prenizolon, BvB: Brentiksumab vedotin + Bendamustine.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-26 Referans Numarası: 153

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMA'DA EVEROLİMUS DENEYİMİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler, Ali Zahit Bolaman, Cem Selim, Atakan Turgutkaya, İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji B.d.

Giriş: Everolimus, bir makrolid immünosupresan olup antiproliferatif ve antianjiyojenik özelliklere sahip olan rapamisin (mTOR) inhibitörünün mekanik hedefidir(1). Hodgkin Lenfoma'da kullanımını araştıran çalışma sayısı azdır. Beş hastada everolimus kullanımını değerlendirdik.

Materyal method: 2019-2020 tarihlerinde kliniğimizde Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma(R/R HL) tanısı ile everolimus tedavisi almış 5 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara endikasyon dışı onay alınarak everolimus 10mg/gün dozundan başlanmıştı. Özellikle pandemi sürecinde oral alımı olması nedeniyle tercih edilmişti. Tedavi yanıtı Lugano sınıflandırması, yan etki evrelemesi ise DSÖ toksisite skalası kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 54, cinsiyet dağılımı %20(1) kadın ve %80(4) erkek idi. Patolojik alt tiplerine göre 3 hastada Nodüler Sklerozan, 2 hastada ise Klasik Tip HL tanısı mevcuttu. Tanı anı evreleri 2 hastada evre 2B, 2 hasta evre 4B ve 1 hastada evre 4AESx idi. Everolimus tedavisi öncesi ortalama 3 basamak tedavi (ABVD, ESHAP, OKİT, Nivolumumab, Brentuksimab) almışlardı. Everolimus tedavisi; 1 hastada sadece brentuksimab, 2 hastada ise nivolumumab ve brentuksimab maruziyeti sonrası başlanmıştı.5 hastanın 2'sinde everolimus tedavisi öncesi brentuksimab ve nivolumumab maruziyeti yoktu. Everolimus tedavisi 3 hastada AKİT tedavisine köprü tedavi olarak başlanmıştı.Yanıt durumlarına bakıldığında bir hastada 4 aylık tedavi sonrası metabolik tam yanıt alınırken bir hastada progresif hastalık saptandı. Tam yanıt alınan hastada nivolumumab ve brentuksimab tedavileri ile progresyon olması nedeniyle everolimus tedavisine geçilmişti. Diğer 3 hastada yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. 1 hasta COVİD-19 enfeksiyonu nedeniyle, 1 hasta ise akut serebral iskemi nedeniyle kaybedildi. Yan etki profili incelendiğinde 1 hastada evre 1 anemi ve evre 3 trombositopeni saptanırken, 1 hastada evre 3 diyare, 1hastada ise evre 2 bulantı-kusma gelişti. Rx Media Pharma interaktif ilaç bilgilendirme kaynağından alınan 19/02/2020 fiyat tarihli 1 aylık tedavi maliyeti brentuksimab için(3kutu) 42.827,52 TL, nivolumumab için(5 kutu) 32.474,5 TL ve everolimus için(1 kutu) 9.940,89 TL'dir.

Tartışma: R/R HL tanılı, çok seri tedavi almış hastalar için halen karşılanmamış yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Covid-19 pandemisinin olduğu bu dönemde hematoloji hastalarının sık hastane ziyareti sekteye uğramaktadır. Sonuç olarak mevcut pandemi döneminde oral kullanım kolaylığı ve maliyeti daha düşük olması nedeniyle everolimusun kullanımı gündeme gelebilir.

Anahtar kelimeler: everolimus, Relaps/Refrakter Hodgkin Lenfoma, Covid 19

Kaynaklar

1. Patrick B.Johnston, David J.Inwards, Joseph P. Colgan et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin Lymphoma. Am. J. Hematol. 2010. 85: 320-324.

Tablo 1. Hastaların yaş,hastalık evresi, tedavi ve yanıt değerlendirilmesi

Hasta no	*Yaş*	*Tanı Anı Evre*	*Brentuksimab maruziyeti*	*Nivolumumab maruziyeti*	*Everolimus tedavi öncesi evre*	*Everolimus tedavi yanıtı*	*Sağkalım*
1	79	2B	+	+	3B	Tam Yanıt	Ex
2	59	4B	+	-	1A	Değerlendirilemedi	Sağ
3	54	4B	+	+	3B	Progresyon	Sağ
4	46	2B	-	-	3B	Değerlendirilemedi	Sağ
5	34	4AESx	-	-	2A	Değerlendirilemedi	Ex

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-27 Referans Numarası: 214

PERİFERİK T HÜCRELİ LENFOMA TEDAVİSİNDE BRENTUXİMAB VEDOTİN: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ, Ayşenur Arslan, Tural Pashayev, Nur Akad Soyer, Fahri Şahin, Filiz Vural, Mahmut Töbü, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL), non hodgkin lenfomaların %10-15' ini oluşturur. PTHL başka şekilde sınıflandırılmamış (BŞS), anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma (AİTL), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif veya negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) tipleri en sık görülen PTHL' lardır. CD30 ekspresyonu pek çok T hücreli lenfomada görülmekle birlikte ABHL' da tipik olarak pozitiftir. Brentuximab vedotin (BV), anti-CD30 monoklonal antikordur ve CD30 pozitif hücrelere selektif olarak tutunarak hücre döngüsünü engeller. 2011 yılından itibaren relaps refrakter (R/R) ABHL tedavisinde; 2014 yılından itibaren R/R PTHL tedavisinde kullanılmaktadır.

Materyal ve metot: Ocak 2014 ile Haziran 2020 tarihleri arasında T hücreli lenfoma tanısı almış olup merkezimizde BV tedavisi alan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Toplam 22 hasta içerisinden 11 i kutanöz T hüceli lenfoma olması sebebi ile dışlanmıştır. PTHL tanısı olup brentuximab tedavisi kullanmış olan 11 hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edilmiştir. Bu hastalarda yaş, cinsiyet, T hücreli lenfoma subtipi, aldığı tedaviler, BV kür sayısı, BV ilişkili yan etkiler ve sağ kalım durumları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan yaşı 58 (40-77) olan 11 hastanın 3' ü (%27) kadın; 8' i (%73) erkektir. Hastaların tamamında histopatolojik değerlendirme ile CD30 ekspresyonu saptanmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve BV tedavi kür sayısı ve son durumları tablo-1 de özetlenmiştir. Tanı anında evre-4 olan hasta sayısı 7 (%63,6); evre-3 olan hasta sayısı 4 (%36,4)' dür. PTHL alt tipleri değerlendirildiğinde; 5 hasta AITL, 5 hasta ABHL (4' ü ALK negatif, 1'i ALK pozitif), 1 hasta PTHL, BŞS tanılıdır. BV tedavisi medyan 2. sıra (1-4) olarak kullanılmıştır. Medyan takip süresi 24 ay (5-84 ay) saptanmıştır. ABHL tanılı 2 hastada 1. Sıra tedavi olarak CHOP tedavisine eklenerek verilmiştir. Her iki hastada da 6 kür tedavi sonrası tam remisyona ulaşılmıştır. Bu hastalardan olgu-5, 13 aylık takip süresinde; olgu-11, 4 aylık takip süresinde tam yanıtlıdır. PTHL, BŞS tanılı 1 hastada da (olgu-2) 1. Sıra tedavi olarak tek ajan BV kullanılmış ve 24 ay takip süresinde tam remisyonda izlenmiştir ancak iki yılın sonunda kalp yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir. Medyan 5 kür olmak üzere hastalar minimum 1 maksimum 16 kür BV tedavisi verilmiştir. Nöropati en sık görülen yan etkidir ve 3 hastada grade1-2 nöropati gelişmiştir. Hiçbir hastada yan etki nedeni ile BV tedavisi sonlandırılmamıştır. ABHL tanılı 5 hastanın 4' ü halen hayatta ve remisyondadır; 1 hasta ise akciğer tutulumu ile tanı almış ve 5 ay içerinde kaybedilmiştir. Bu hasta yalnızca 1 kür BV tedavisi alabilmiştir. AITL tanılı 5 hastanın 4 ü medyan 28 ayda kaybedilmiş; 1 hasta ise 36 aydır takip edilmekte ve halen hayattadır. Bu hasta BV tedavisi sonrasında pralatrexate ve belinostat tedavileri almış ve halen remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma ve sonuç: PTCL tedavisi günümüzde halen standardize değildir ve beklenen yaşam süresi bu hasta grubunda oldukça kısadır. Hedeflenmiş yeni tedaviler ile (romidepsin, belinostat, pralatrexate, BV gibi) tedavi kombinasyonları değişmekte ve seçenekler artmaktadır. BV, bu ajanlar içerisinde anti-CD30 ekspresyonu görülen PTCL tanılı hastalarda umut verici, alternatif bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: brentuximab vedotin, periferik T hücreli lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma, T hücreli, CD30

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Olgu No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	BV kür sayısı	BV sonrası yanıt	Sağkalım
1	kadın	77	AITL	13	progresyon	kaybedildi
2	erkek	65	PTHL, BŞS	16	tam yanıt	kaybedildi
3	erkek	56	AITL	3	parsiyel yanıt	kaybedildi
4	erkek	54	ALK-, ABHL	1	-	kaybedildi
5	kadın	65	ALK-, ABHL	6	tam yanıt	hayatta
6	erkek	57	ALK-, ABHL	8	tam yanıt	hayatta
7	erkek	64	AITL	6	stabil hastalık	kaybedildi
8	erkek	58	AITL	3	stabil hastalık	kaybedildi
9	erkek	54	ALK-, ABHL	4	tam yanıt	hayatta
10	kadın	64	AITL	5	progresyon	hayatta
11	erkek	40	ALK+, ABHL	6	tam yanıt	hayatta

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-28 Referans Numarası: 113

İLERİ YAŞ RELAPS/REFRAKTER DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA LENALİDOMİD KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mesut Göçer, Erdal Kurtoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin lenfomaların (NHL) en yaygın görülen ve en agresif seyreden alt tipidir(1). Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, prednizon ve vinkristin (R-CHOP) tedavisi ile DBBHL hastalarında uzun zamandır iyi sonuçlar elde edilmiş olsa da %30-40 oranında relaps ya da progresyon gelişebilmektedir. Bu durum özellikle komorbiditesi çok olan ileri yaş hastalarda acil olarak yeni tedavi ajanlarına ihtiyacı arttırmaktadır. Lenalidomid daha önce çoklu seri tedavi almış relaps/refrakter (R/R) DBBHL hastaları başta olmak üzere çeşitli NHL alt tiplerinde kullanılabilen immunmodulatör bir ajandır (2, 3).

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Haziran 2018-Haziran 2020 yılları arasında R/R DBBHL tanısı ile takip edilen ve tedavisinde lenalidomid kullanılan 70 yaşın üstündeki hastalar dahil edildi. Hastaların demografik verileri, evreleri, prognoz skorları ve aldıkları tedaviler hasta dosyalarından tarandı. Lenalidomid tedavisinin süresi, etkisi ve yan etkileri değerlendirildi.

Bulgular: R/R DBBHL tanısıyla lenalidomid kullanan 7 ileri yaş hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 2 tanesinde 15 mg ve 5 tanesinde 25 mg lenalidomid kullanıldı. Hastaların lenalidomid tedavisinin başlangıcında ki yaş ortalaması 77.2 (71-87) idi. Hastaların 4 tanesi kadın ve 3 tanesi erkekti. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların tamamına lenalidomid tedavisinin ilk günü 375 mg/m2 rituksimab verildi ve siklus 28 günde bir tekrarlandı. Tedavi süresi ortalama 10.2 (6-12) aydı. Yanıt değerlendirmesinde 3 hastada parsiye yanıt (PY) ve 4 hastada tam yanıt (TY) görüldü. 2 hastada nötropeni, 1 hastada trombositopeni ve 1 hastada bulantı görüldü. 1 hasta tedavi bitiminden 6 ay sonra hastalık ilişkisiz ex oldu. 1 hastada ise tedavi sonrası 16.ayda relaps gelişti. 2 hastanın tedavisi devam etmekte iken 3 hasta remisyonda izlenmektedir.

Tartışma: İmmünomodülatör bir ajan olan lenalidomidin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immun sistemi güçlendirerek agresif lenfomalarda etkili olmaktadır (4). Bununla birlikte tümör supresör genleri upregule ederek proliferasyonu ve anjiogenezi inhibe etmektedir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda R/R agresif ve indolent lenfomalarda etkinliği gösterilmiştir (5, 6). Çalışmamızda PET-CT ile yapılan yanıt değerlendirmede tüm hastalarda en az PY izlendi. Hasta sayımız çok kısıtlı olsa da rituksimab ve lenalidomid kombinasyonu bizim çalışmamızda da etkinliğini göstermiştir. Bununla birlikte tedavinin kesilmesini ya da tedaviye ara verilmeyi gerektirecek yan etki olmamasıyla da güvenliliğini göstermiştir. Tedavi sonrası hastalık ilişkisiz ex olan 1 hasta dışında sadece 1 hastada relaps gelişmiştir. Bu sonuçlar lenalidomidin hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir. Lenalidomidin oral olarak kullanılan bir ajan olması tamamı ileri yaş olan hasta grubumuzda hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Lenalidomid, ileri yaş, lenfoma, DBBHL

Kaynaklar

1. Cultrera JL, Dalia SM. Diffuse large B-cell lymphoma: Current strategies and future directions. Cancer Control. 2012;19(3):204-213. doi:10.1177/107327481201900305
2. Witzig TE, Nowakowski GS, Habermann TM, Goy A. A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(8):1667-1677. doi:10.1093/annonc/mdv102
3. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. J OURNAL OF C LINICAL O NCOLOGY Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin ' s Lymphoma. 2020;26(30):0-5. doi:10.1200/JCO.2007.15.3429
4. Bartlett JB, Dredge K, Dalgleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. Nat Rev Cancer. 2004;4(4):314-322. doi:10.1038/nrc1323
5. Zhang L, Qian Z, Cai Z, et al. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle cell lymphoma in vitro and in vivo. Am J Hematol. 2009;84(9):553-559. doi:10.1002/ajh.21468
6. Zhang LH, Kosek J, Wang M, Heise C, Schafer PH, Chopra R. Lenalidomide efficacy in activated B-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression. Br J Haematol. 2013;160(4):487-502. doi:10.1111/bjh.12172

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş	Cinsiyet	Alt grup	Ek hastalık	R-IPI	Bulky Lezyon	Önceki Tedaviler	RT	Evre	Tedavi Süresi	Yan etki	Yanıt
71	K	GCB	-	2	VAR	RCHOP	+	III-A	12	NÖTROPENİ	TY
72	E	GCB	CABG	4	YOK	RCHOP, RDHAP	-	IV-A	12	-	TY
72	K	non-GCB	-	3	YOK	RCHOP	-	II-A	12	-	TY
87	E	GCB	KY	3	YOK	RCVP	-	II-A	12	BULANTI	PY
86	E	non-gcb	DM, HT, KBH	4	YOK	RCHOP	-	IV-BS	6	TROMBOSİTOPENİ	PY
80	K	non-gcb	-	3	YOK	RCHOP	-	IV-A	12	NÖTROPENİ	TY
73	K	non-GCB	KC TX, MEME CA	3	YOK	RCHOP	-	III-BSE	6	-	PY

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-29 Referans Numarası: 295

TÜRKİYE MANTLE HÜCRELİ LENFOMA KAYIT ÇALIŞMASI – IBRUTİNİB DENEYİMİ

Fatih Demirkan[1], Ömür Gökmen Sevindik[2], Handan Haydaroğlu Şahin[3], Filiz Vural[4], Nur Hilal Büyükkurt[5], Orhan Kemal Yücel[6], Burhan Turgut[7], Meltem Kurt Yüksel[8], Nilgün Sayınalp[9], Volkan Karakuş[10], Mehmet Ali Erkurt[11], Düzgün Özatlı[12], Bahriye Payzın[13]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bd, İzmir
[2]Medipol Üniversitesi Hematoloji Bd, İstanbul
[3]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Gaziantep, Türkiye
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İzmir, Türkiye
[5]Adana Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Adana, Türkiye
[6]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Antalya, Türkiye
[7]Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Tekirdağ, Türkiye
[8]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye
[9]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Ankara, Türkiye
[10]Alanya Alaeddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Antalya, Türkiye
[11]Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Malatya, Türkiye
[12]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, Samsun, Türkiye
[13]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd, İzmir, Türkiye

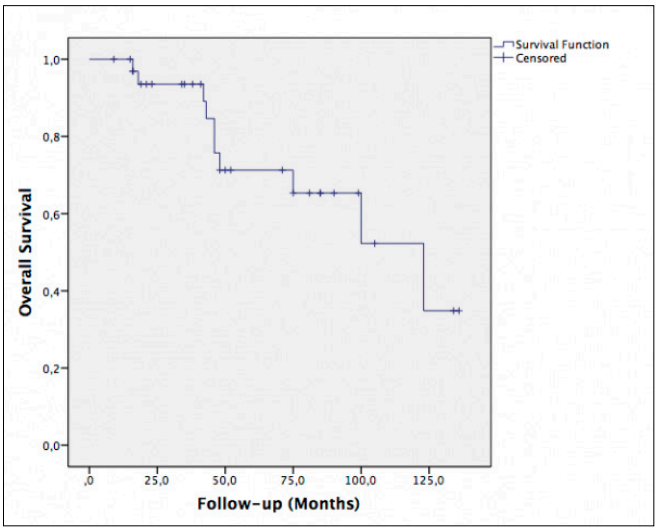
Giriş ve Amaç: Çalışmamızda ülkemiz özelinde öncelikle endikasyon dışı onam doğrultusunda, sonrasında da ruhsatlandırma sürecini tamamlayarak geri ödeme doğrultusunda birinci sıra ve/veya Nüks/Refrakter Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)'da kullanım alanı bulan Ibrutinib'in Türkiye Mantle Hücreli Lenfoma Kayıt Çalışması'na dahil edilmiş olan hastalardaki etkinlik verilerini paylaşmak istedik.

Yöntem: Çalışmaya toplam 13 farklı merkezden 34 MHL tanılı hasta dahil edildi. Hasta verileri internet üzerinden erişilebilir veri toplama arayüzü ile merkez bazlı ve retrospektif olarak toplandı. Veriler SAS 9.4 istatistik paketi kullanılarak tanımlayıcı ve ileri analiz yöntemleri ile değerlendirilerek sunuldu

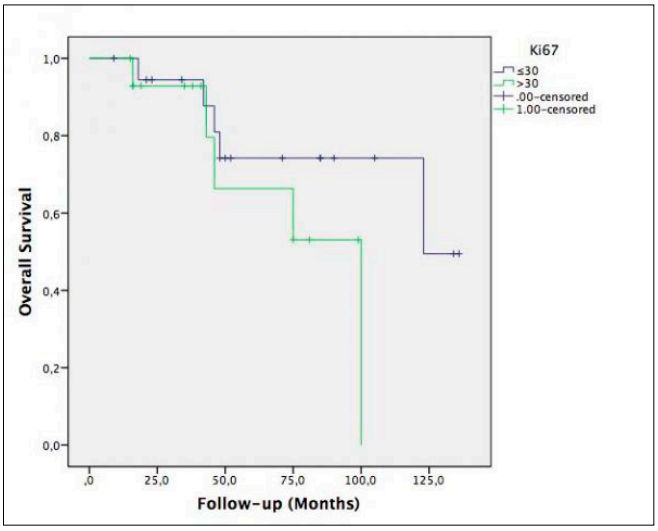
Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ortanca yaşı 63 (34-84)'tü. Hastaların 26'sı (%76,5) erkek 8'i (%23,5) kadındı. Hastaların 7'si (%20,6) birinci sıra tedavilerinde, 9'u (%52,9) ilk nükste ve 18'i (%26,5) 2. Nükste Ibrutinib kullanmışlardı. Tanı anındaki histolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde baskın alt tipin klasik MHL olduğu (%70,6), bu alt tipi %17,9 ile blastoid varyantın, %8,8 ile küçük hücreli alt tipin ve %2,9 ile pleomorfik MHL alt tipinin izlediği görüldü. Hastaların ortanca Ki67 sunum oranları %30 (2-85) idi. Ortanca serum LDH düzeyi ise 247 (145-567) U/l olarak hesaplandı. Kitlesel (Bulky) hastalığı olan 5 (%14,7) hasta mevcuttu. Hastaların hesaplanan MIPI-B skorları %10 hastada yüksek, %20 hastada orta ve %70 hastada ise düşük idi. Birinci basamak tedaviler değerlendirildiğinde en sık kullanılan rejimin CHOP±R (%32,4) olduğu görüldü, sıklık sırasına göre takip eden tedavi seçeneklerinin ise %20,6 ile Ibrutinib, %14,7 ile Bendamustine±R, %11,8 ile 3CHOP(R)+3DHAP(R), %8,8 ile Hyper-CVAD, %5,9 ile NORDIC protokolü, %2,9 ile VCD, %2,9 ile DHAP(R) olduğu gözlendi. Hastaların %20,6'sında ilk sıra tedaviden sonra otolog kök hücre nakli pekiştirme tedavisi uygulanmıştı. Ortanca Ibrutinib maruziyeti süreleri, tedavi basamağına göre 1. Sıra tedavide 24,8 (2,1-86,7) ay, 1. Nükste 7,1 (0,7-28) ay, 2. Nükste ise 15,4 (2,3-37,3) ay olarak hesaplandı. Tüm hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %71,3 idi (Figür 1). Yapılan analizlerde genel sağkalım açısından Ki67 skorunun %30'un üzerinde veya altında olmasının istatistiki anlama erişmese de önemli bir risk gruplandırması sağladığı gözlendi (Figür 2).

Tartışma: Her ne kadar hasta grubunda Ibrutinib tedavisine hali-hazırda devam eden hastalar olsa da, kayıt çalışması doğrultusunda elde edilen sonuçlar Ibrutinib'in Mantle Hücreli Lenfoma seyrinde etkin bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Kayıt çalışmaları özellikle ülke bazında gerçek yaşam deneyimi sağlaması açısından yüksek öneme haizdir. Biz de çalışmamızın bu ön sonuçlarından sonra uzamış etkinlik ve güvenlik analizlerini ilerleyen yıllarda tekrar sunmayı ve bu doğrultuda ülke deneyimini literatüre aktarmayı planlamaktayız.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, mantle



Figür 1. Genel Sağkalım



Figür 2. Ki67 sunum oranına göre Genel Sağkalım

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-30 Referans Numarası: 147

HODGKİN LENFOMADA ULUSLARARASI PROGNOSTİK SKORA LÖKOSİT LENFOSİT ORANI VE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS ENTEGRASYONU

Semra Paydas[1], Şahin Laçin[1], Mutlu Doğan[3], İbrahim Barışta[3], Birol Yıldız[4], Gülşah Seydaoğlu[9], Nuri Karadurmuş[4], Sinem Civriz[5], Muhammed Ali Kaplan[6], Munci Yagci[7], Emel Gurkan[8], Vehbi Ercolak[1]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[3]Ankara Numune Hastanesi Onkoloji
[4]Gülhane Hastanesi Onkoloji Bd
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd
[7]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[8]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[9]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ad

Amaç: Klasik Hodgkin lenfoma (kHL) olgularında Uluslararası prognostic skorlama (IPS) sistemleri IPS-3 ve IPS-7'ye lökosit lenfosit oranı (LLO) ve prognostic nutrisyonel indeks (PNİ) integrasyonunun daha fazla prognostik bilgi verip vermeyeceğini değerlendirmektir.

Hastalar ve yöntem: 8 merkezden 1012 kHL olgusu çalışmaya alındı. Erkek/kadın oranı 396/664, ortalama yaş: 37.6, olguların %75'i Evre III-IV idi. IPS-7 ve 3 parametrelerine LLO ve PNİ entegre edildi ve 2 adet IPS-4 skor elde edildi: IPS-3+PNİ ve IPS-3+LLO.

LLO ve PNİ için ROC analizi kullanılarak cut-off noktaları LLO için 5.7 ve 5.1, PNİ için 45.2 ve 47.5 olarak saptandı. LLO ve PNİ için sensitivite ve spesifite analizi Şekil 1'de gösterilmiştir. Yaşam analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon modelleri, gruplar arasında dağılımı kıyaslamak için log rank test kullanıldı. Parametrelerin toplam sağkalım (TSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) için prognostik önemini belirlemede tek ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanıldı.

Sonuçlar: Tek değişkenli analizde TSK ve HSK için IPS-7'deki bütün faktörler önemli iken çok değişkenli analizde cinsiyet ve albumin önemli bulunmadı. PNI≤45,2 ve LLO≥5,8 ROC analizinde kötü prognostik belirleyiciler olarak bulundu. LLR entegrasyonu ile IPS-4'e göre TSK ve HSK Şekil 2 ve 3'te, PNI entegrasyonu ile IPS-4'e göre TSK ve HSK Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Cox regresyon ile TSK ve HSK için 2 farklı model yapıldı:

Model-I:IPS-3+LLO, Model-II: IPS-3+PNİ

Model-I: LLO, TSK için en büyük risk faktörü iken (OR:2.7) anemi PSK için en yüksek risk faktörü idi (OR:2.3).

Model-II: PNİ, TSK için en büyük risk faktörü iken (OR:3.2) anemi PSK için en yüksek risk faktörü idi (OR:2.9).

IPS-4 indekslerindeki parametrelerle yeniden risk skorlaması yapıldı: 0 faktör: düşük risk, 1-3 faktör: orta risk,4 risk faktörü: yüksek risk olarak belirlendi.

IPS-3, IPS-4 ve IPS-7 indeksleri arasındaki uyum kabul edilebilir olarak saptandı.

Yorum: IPS-4 skorları kHL olgularında IPS-3 sistemine LLO veya PNİ entegre edilerek bulundu. kHL'da hastanın tanı anındaki lökosit-lenfosit değerleri ile nutrisyonel durumunu yansıtan parametreleri içermesi nedeniyle yeni bir prognostik indeks olarak kullanılabileceği düşünüldü. IPS-4 skorlarının tanı anındaki PET/BT gibi metabolik parametrelerin kolaylıkla değerlendirilebildiği tanı yöntemleri ile birlikte kullanılması halinde tümör biyolojisini de yansıtması nedeniyle daha önemli prognostik bilgilere ulaşılabileceği düşünüldü.

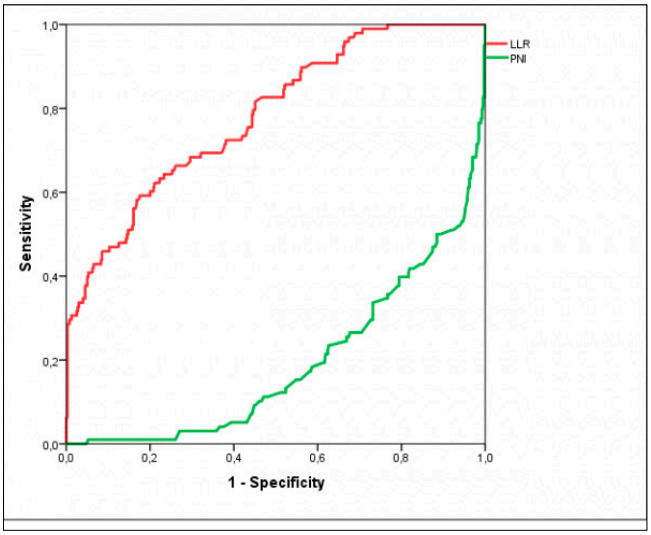
Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, uluslararası prognostik indeks, prognostik nutrisyonel indeks, lökosit lenfosit oranı

Kaynaklar

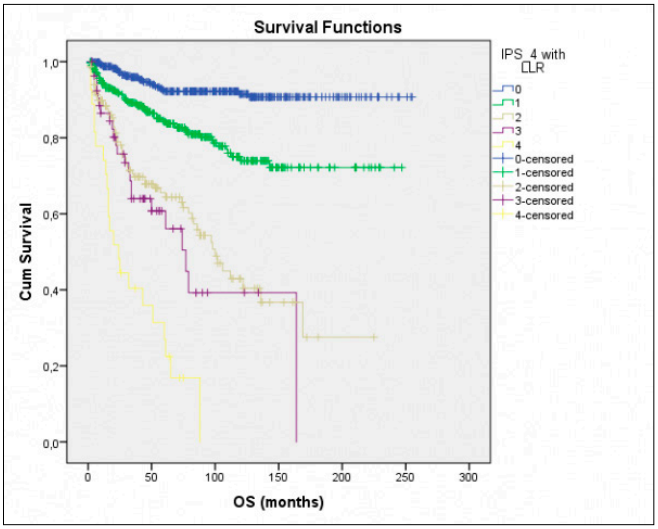
Is it more explanatory to integrate the leukocyte/lymphocyte ratio (LLR) and prognostic nutritional index (PNI) to international prognostic systems (IPS) in cases with Hodgkin lymphoma (HL). AACR meeting: Advances in Malignant lymphoma. August 17-19, 2020.

Tablo 1. IPS-4 için Cox regresyon modelleri

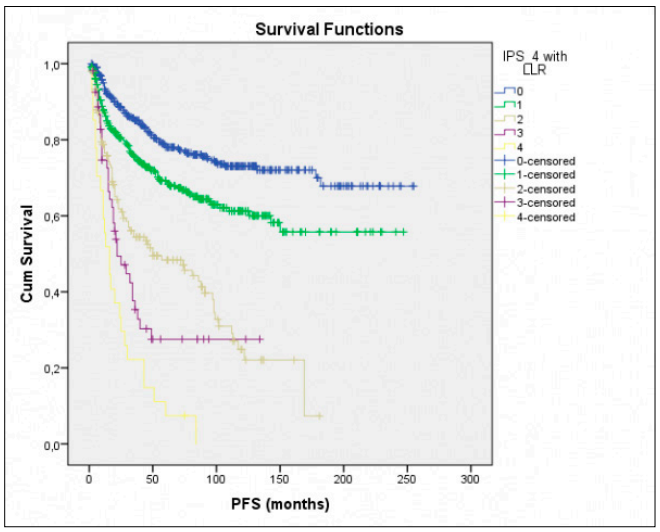
		TSK				HSK			
		HR	95%CI		p	HR	95%CI		p
Model 1	Yaş≥45	2,3	1,7	3,0	0,0001	1,4	1,1	1,7	0,002
	Evre IV	1,9	1,4	2,6	0,0001	1,9	1,5	2,4	0,0001
	Hgb<10.5g/dl	2,1	1,6	2,9	0,0001	2,3	1,8	2,9	0,0001
	LLO ≥5,8	2,7	2,0	3,7	0,0001	1,9	1,5	2,3	0,0001
Model 2	Yaş≥45	2,1	1,6	2,8	0,0001	1,4	1,1	1,7	0,007
	Evre IV	1,6	1,2	2,2	0,002	1,8	1,4	2,3	0,0001
	Hgb<10.5g/dl	2,0	1,5	2,8	0,0001	2,3	1,8	2,9	0,0001
	PNI≤ 45,2	3,2	2,4	4,4	0,0001	1,9	1,5	2,4	0,0001



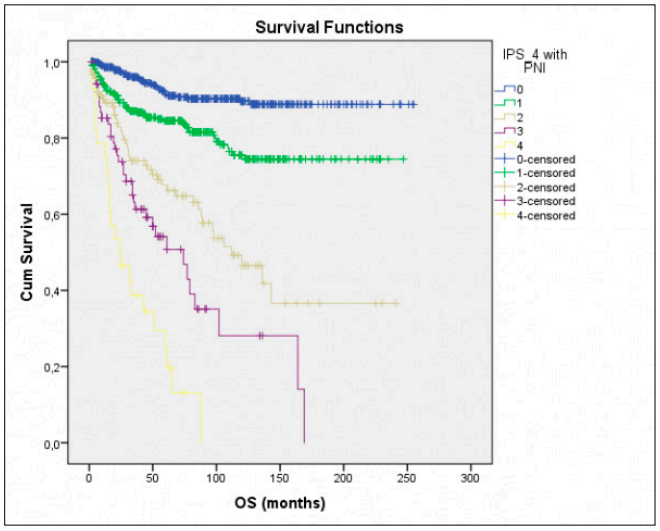
Şekil 1. Lökosit lenfosit oranı ve prognostik nutrisyonel indeks için sensitivite ve spesifite analizi



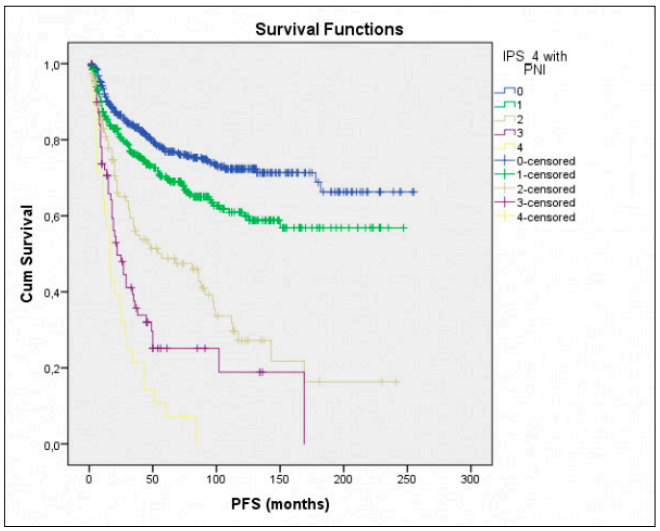
Şekil 2. Lökosit lenfosit oranı entegrasyonu ile IPS-4: toplam sağkalım



Şekil 3. Lökosit lenfosit oranı entegrasyonu ile IPS-4: hastalıksız sağkalım



Şekil 4. Prognostik nutrisyonel indeks entegrasyonu ile IPS-4: toplam sağkalım



Şekil 5. Prognostik nutrisyonel indeks entegrasyonu ile IPS-4: hastalıksız sağkalım

SS-31 Referans Numarası: 264

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMA OLGULARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tahacan Aydın[1], Selin Küçükyurt[2], Tuğrul Elverdi[2], Umut Yılmaz[2], Tuba Özkan Tekin[2], Abdulkadir Erçalışkan[2], Nurgül Özgür Yurttaş[2], Ayşe Salihoğlu[2], Ahmet Emre Eşkazan[2], Ahu Senem Demiröz[3], Şeniz Öngören[2], Hilal Aki[3], Zafer Başlar[2], Teoman Soysal[2], Muhlis Cem Ar[2]

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

Giriş: Primer santral sinir sistemi (SSS) lenfomalar ekstranodal lenfomaların nadir bir türüdür. Tedavide yüksek doz sistemik metotreksatın (Mtx) önemi bilinmektedir ancak yeni tanı primer SSS lenfomada en etkili başlangıç ve pekiştirme tedavisinin hangisi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Nüks durumunda tedavi yaklaşımı ise daha karmaşıktır (1,2).

Sistemik NHL'de tanı anında SSS tutulumu hastaların az bir kısmında görülür. Daha sık olarak SSS tutulumu sistemik NHL tedavisinin tamamlanmasından sonraki ilk yıl içinde nüks olgularda ortaya çıkar. Sekonder SSS lenfomada da en uygun yaklaşım bilinmemekte ve klinik uygulamada farklılıklar görülmektedir (3,4).

Amaç ve Yöntem: Merkezimizde 2001-2020 yılları arasında tanı alan ve takip edilen primer ve sekonder SSS lenfoma tanılı 44 hastanın demografik özellikleri, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi seçimi, tedavi sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya primer ve sekonder SSS lenfoma tanılı 44 hasta dahil edildi. Olguların %40.9'u (n:18) kadın, %59'u (n:26) erkek, tanı sırasında median yaş 53.5 (18-78) idi. Kadınlarda ortalama yaş 46±18, erkeklerde ortalama yaş 54.1 ±11 idi. Olguların %38.6'sı (n:17) primer, %61.3'ü (n:27) sekonder SSS lenfoma tanılı idi. Primer SSS lenfomaların tanı sırasındaki ortalama yaşı 51.5 (18-73), sekonder SSS lenfomaların ise 50.6 (21-78) idi. Histolojik olarak olguların %79.5'i (n:35) diffüz büyük B hücreli lenfoma fenotipindeydi.

Başvuru semptomları sıklık sırasına göre; %34 (n:15) baş ağrısı, %27.2 (n:12) parezi-güçsüzlük, %25 (n:11) baş dönmesi idi. B semptomu olguların sadece %18'inde (n:8) mevcuttu ve B semptomu olanların hepsi sekonder SSS lenfoma idi. Olguların %31.8'inin (n:14) tanı sırasında nörolojik muayenesi doğaldı. Olguların sadece 1 tanesinde altta yatan edinilmiş immun yetersizlik (HIV +) mevcuttu. Olguların %29.5'inde (n:13) EBER değerlendirilmişti ve hepsinde negatifti. Lokalizasyon olarak derin bölge (periventriküler bölge, korpus kallosum, bazal gangliyonlar, beyin sapı, serebellum) tutulum oranı %43.1 (n:19) idi, bunların %36.8'i (n:7) primer SSS lenfoma idi. Olguların çoğunda tutulum multifokal idi (%59, n:26). Tanı sırasında %66 (n:29) olguda laktat dehidrogenaz yüksekti.

Primer SSS lenfomalarda merkezimizde en sık kullanılan başlangıç tedavileri sırasıyla MATRİX rejimi (%35, n:6), ve takiben yüksek doz metotreksat + sitarabin (%29.4, n:5) idi. Tüm SSS lenfomaları birlikte değerlendirildiğinde; 9 hasta (%20.4) MATRİX, 9 hasta (%20.4) yüksek doz metotreksat + sitarabin, ve 9 hasta (%20.4) radyoterapi aldı. Tedavi sonu değerlendirmesinde 19 hastada (%43.1) tam yanıt, 8 hastada (%18.1) kısmi yanıt elde edildi, 12 hastada (%27.2) ilerleme izlendi, 5 olguda (%11.3) ise tedavi devam ederken hastaların kaybedilmesi nedeniyle yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. Olguların %45'i (n:20) otolog nakil ile konsolide edildi, bunların %35'i (n:7) primer SSS lenfoma idi. Beşi primer SSS olmak üzere toplam 16 hastada izlem süresinde (%36.3) nüks ortaya çıktı. Yedi hastada (%43.7) nüks otolog nakil sonrası görüldü. Olguların %81'inde (n:13) hastalık aynı yerden nüks etti. Bir olguda sekonder malignite gelişti (metastatik akciğer kanseri). Ağustos 2020 itibarıyla ortalama 19.88 (1 – 167) aylık izlemde toplam sağkalım oranları sırasıyla %52 ve %29.6 olarak bulundu.

Sonuç: Literatürde yüksek doz metotreksat içeren rejimlerle toplam sağkalım oranlarında iyileşme olduğu bildirilmiştir. NHL SSS nüksünün ise seyri daha kötüdür ve sağkalım oranları düşüktür. Mevcut sonuçlar merkezimizin verilerinin literatürle uyumlu olduğunu düşündürmektedir. SSS lenfomalarında modern tedavi imkanlarına karşın yanıt oranları ve sağkalım başarısı beklenen düzeylerde değildir. Doku penetrasyonu yüksek hedefe yönelik ilaçların tedavi rejimlerine yerleştirilmesi, otolog nakil

ve nakil sonrası idamenin tedavideki yerinin belirlenmesi ile daha etkin sonuçlar alınması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: non hodgkin lenfoma santral sinir sistemi metotreksat

Kaynaklar

1. Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016 (1): 379–385.
2. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017 (1): 565–577.
3. Gleissner, B., Chamberlain, M. Treatment of CNS dissemination in systemic lymphoma. J Neurooncol 2017; 84, 107–117.
4. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Cancer. 2018;93:57-68.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-32 Referans Numarası: 278

FOLİKÜLER LENFOMADA BAZAL PET' TE TOPLAM METABOLİK TÜMÖR HACMİ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Cemaleddin Öztürk, Muhit Özcan, Pervin Topçuoğlu, Meltem Kurt Yüksel, Selami Koçak Toprak, Osman İlhan, Günhan Gürman, Sinem Civriz Bozdağ, Atilla Uslu, Hülya Yılmaz, Derya Koyun, Önder Arslan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Taner Demirer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Tümör değerlendirmelerinde, pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografideki (PET/ BT) kantitatif standard alım değeri (standardized uptake value- SUV) değerleri yaygın olarak kullanılmakta ve SUV> 2,5 genellikle malignite açısından anlamlı kabul edilmektedir. Ancak son yıllarda, yalnızca metabolik bir ölçüt olan SUV' un değil, yüksek metabolik aktiviteli tümör hacminin ve tek tek lezyonların değil toplam tümör hacminin SUV değerlerinin de bu ölçüme katılması gerektiği; çünkü prognozu öngörebileceği görüşü öne çıkmıştır. Biz de bu çalışmada, nüks ve hastalık gidişatı açısından yüksek riskli olabilecek foliküler lenfoma hastalarının, tanı anında toplam metabolik tümör hacmi ve toplam lezyon glikolizine göre ayırt edilebilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'nde 2012- 2020 yılları arasında tanı alıp tedavi edilmiş ve evrelemede PET/ BT kullanılmış olan foliküler lenfomalı hastaların verileri, geriye yönelik olarak toplanmış ve analiz edilmiştir. Veri toplamada hastaların dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanılmıştır.

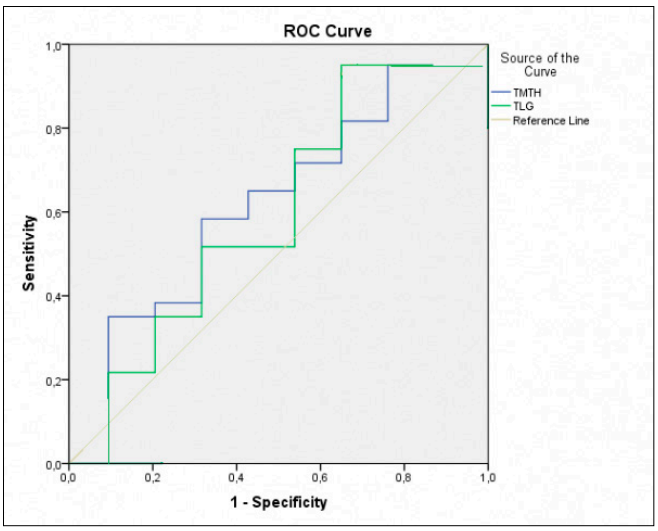
Toplam metabolik tümör hacmi (TMTH) yüksek glikolitik etkinliğe sahip tümör hücrelerinin hacimsel ölçütü, toplam tümör glikolizi (TLG) ise tüm vücuttaki tümör dokusunun SUV değerleri toplamını ifade etmektedir. TMTH ve TLG, mutlak 3 eşikleme yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. TMTH ve TLG değerlerinin sağkalımı belirtmede ideal eşik değerlerinin bulunmasında receiver operating curve (ROC) analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 versiyonuyla yapılmıştır.

Bulgular: Bahsedilen kıstaslara uyan 52 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlardan 13' ünün tedavi öncesi PET değerleri verilerinde, eşik değerin üzerinde patolojik aktivite tutulumu olmadığı için analizler 39 hastayla yapılmıştır. Hastalarda kadın/ erkek oranı 19/ 20, yaş ortancası 55' tir (29-79). Hastaların tanı anındaki evreleri sırasıyla I/ II/ III/ IV: 8/ 10/ 8/ 13 şeklindedir. FLIPI skorları düşük (0- 1)/ orta (2)/ yüksek (3- 5): 16/ 10/ 13 şeklinde sıralanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım 35,6 aydır (6,8- 100).

ROC analizine göre, progresyonsuz sağkalımı (PFS) göstermede TMTH için optimal eşik değer 605,6 cm3 (duyarlılık: %66,7 özgüllük: %71,7 p= 0,01) TLG için optimal eşik değerse 74,21 (duyarlılık: %81,3 özgüllük: %82 p= 0,011) olmuş, bu değerlerden daha yüksek TMTH ve TLG gösteren tümörlere sahip hastalarda PFS belirgin azalmıştır (şekil- 1).

Sonuç: Birçok merkezde geleneksel olarak, birçok lenfomada PET/ BT' de SUVmax ölçümü ve Deauville kriter takibi önem kazanmaktadır. Halbuki, TMTH ve TLG değerlerinin de sağkalımı öngörmede yerinin olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da, foliküler lenfoma hastalarında, tedavi öncesi PET/ BT' de TMTH ve TLG tedavi sonuçlarını öngörmede önemli bir belirteç olarak görülmüştür. Çalışmamızın kısıtlılığı tek merkezde ve geriye yönelik olarak yürütülmesidir. Bu konuda çok merkezli ve daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, metabolik tümör hacmi, toplam lezyon glikolizi



Resim 1. TMTH ve TLG ROC analizi

DÜZELTME / ERRATUM

SS-32 nolu bildiriye, Mine Araz[2] üçüncü, Elgin Özkan[2] ise sekizinci isim ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalı kurum bilgisi olarak eklenmiş olup aşağıda düzeltilmiştir.

SS-32 Referans Numarası: 278

FOLİKÜLER LENFOMADA BAZAL PET' TE TOPLAM METABOLİK TÜMÖR HACMİ VE TOPLAM LEZYON GLİKOLİZİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Mine Araz[2], Atilla Uslu[1], Cemaleddin Öztürk[1], Derya Koyun[1], Hülya Yılmaz[1], Elgin Özkan[2], Selami Kocak Toprak[1], Meltem Kurt Yüksel[1], Pervin Topcuoglu[1], Önder Arslan[1], Muhit Özcan[1], Taner Demirer[1], Gunhan Gurman[1], Meral Beksac[1], Osman İlhan[1], Hamdi Akan[1], Sinem Civriz Bozdag[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tip Fakültesi Nükleer Tip Bilim Dalı

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-33 Referans Numarası: 243

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA HİPOGAMMAGLOBÜLİNEMİ VE SAĞKALIM İLİŞKİSİ

Sinem Öztekin[1], Ünal Ataş[2], Utku Iltar[2], Orhan Kemal Yücel[2], Ozan Salim[2], Levent Ündar[2]

[1]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda prognostik skorlama sistemleri progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımı (OS) ön görmede kullanılmaktadırlar. Günlük pratikte 1993'de tanımlanan *'International Prognostic Index (IPI)*, 2007'de tanımlanan *"Revised-IPI (R-IPI)"* ve 2014'de tanımlanan *"National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-IPI"* en sık kullanılan prognostik skorlama sistemleridir. Heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle DBBHL için bu skorlama sistemlerinde yer almayan birçok klinik, histopatolojik ve moleküler genetik prognostik belirteç araştırılmıştır. Yavaş seyirli lenfomalarda ve kronik lenfositik lösemide (KLL) tanı anında hipogamaglobülinemi varlığı ile sağkalım ilişkisi üzerine çalışmalar mevcut iken agresif seyirli lenfomalarda bildiğimiz kadarıyla veri bulunmamaktadır. Merkezimizde takipli tüm erişkin DBBHL olgularında tanı anında hipogammaglobülinemi varlığı ve bunun sağkalıma etkisini araştırmak hedeflenmiştir.

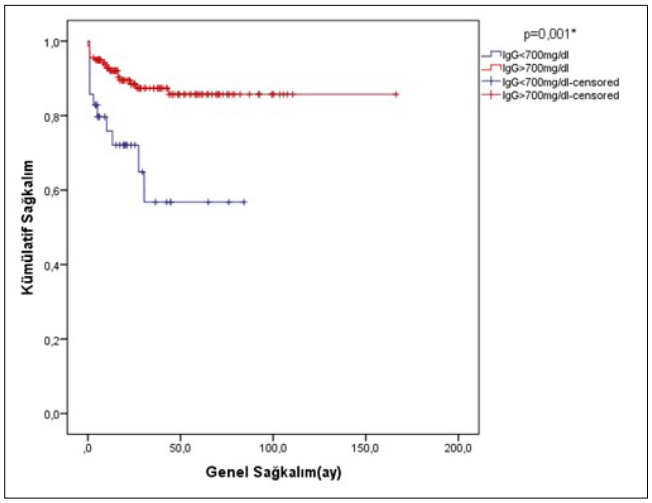
Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde kayıtlarına ulaşılabilen, 2007 - 2019 yılları arasında takip edilmiş, 18 yaş üstü, tanı sırasında serum IgG düzeyi istenmiş 195 yeni tanı DBBHL hastası geriye dönük olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, R-IPI skoru, tanı tarihleri, son vizit tarihi ve son vizit durumları (remisyon, relaps, exitus)

kaydedilmiştir. PFS; tanı tarihinden, hastalık progresyonuna veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. OS ise; tanı tarihinden, herhangi bir nedenden ölüm veya son vizit tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

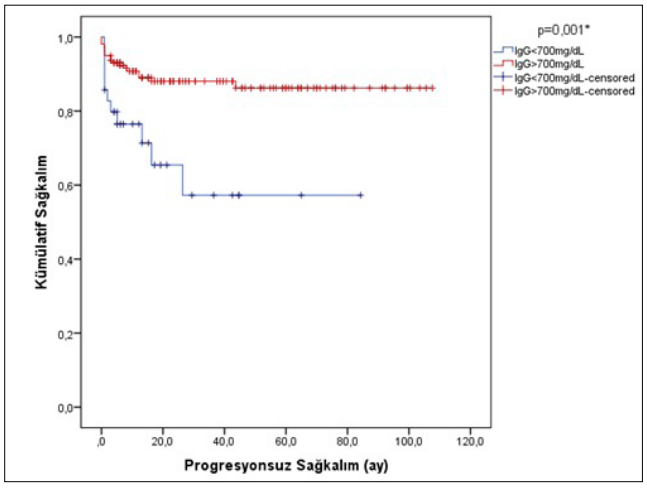
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 195 hasta tanı anı IgG düzeyleri 700mg/dL sınır alınarak 2 gruba ayrıldı. IgG>700mg/dL 160 kişi, IgG<700mg/dl 35 kişi olarak saptandı. Her iki grup; yaş, cinsiyet, evre, R-IPI skoru, ECOG performans skoru, kemik iliği tutulumu, *bulky* kitle varlığı ve beta-2 mikroglobülin düzeyleri açısından benzerdi. Hipogamaglobülinemi olan grupta B semptom varlığı ve LDH düzeyleri yüksekti. Hastaların ortanca takip süresi 32,8 aydı (0-166). IgG>700mg/dl ve IgG<700 mg/dL gruplarında PFS sırasıyla 31,5±28,7 ve 16,4±19,6 ay (p:0,001); OS ise 35,5±29,6 ve 21,1±21,3 ay (p:0,004) olarak saptandı. Her iki grupta B semptom durumu ve LDH homojen dağılmaması nedeni ile yapılan çok değişkenli analizinde de anlamlı farklılık korunmuştur. Alt grup analizde ilk sıra tedavi sonrası yanıt durumlarına bakıldığında, IgG<700mg/dl olan grupta diğer gruba göre daha düşük tam yanıt ve daha yüksek progresif hastalık ile ölüm oranları görülse de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda tanı anında IgG düzeyleri düşük olan hastalarda düşük olmayanlara göre OS'nin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu fark tümör biyolojisi farklılığından, artmış enfeksiyon oranı ve buna bağlı tedavi gecikmesinden kaynaklanmış olabilir. Kısıtlı yönleri retrospektif tek merkezli çalışma olması ve toksisite analizinin yapılmamış olmasıdır. Hastalar tanı anında sık enfeksiyon geçirme öyküsü olmaması nedeni ile primer immünyetmezlikler açısından değerlendirilmemiştir. Hipogamaglobülineminin OS ve PFS'yi öngörmede bir prognostik gösterge olduğunu gösterebilmek için daha fazla hasta sayısı içeren prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: DBBHL, Hipogamaglobülinemi, Prognostik Faktör,



Resim 1. Genel Sağkalım Eğrisi



Resim 2. Progresyonsuz Sağkalım Eğrisi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-34 Referans Numarası: 273

MANTLE HÜCRELİ LENFOMA HASTALARIMIZIN DEMOGRAFİK VE SAĞKALIM VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ali Yılmazer[1], Aybüke Olgun[2], Süreyya Yiğit Kaya[3], İnci Alacacıoğlu[4], Hayri Güner Özsan[4], Mehmet Ali Özcan[4], Sermin Özkal[5], Bülent Ündar[4], Fatih Demirkan[4]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[2]İzmir İl Sağlık Müdürlüğü İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[3]Manisa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[5]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Mantle Hücreli Lenfoma (MHL) non-hodgkin lenfomanın az görülen agresif bir tipi olup, kür şansı çok düşüktür. Tedavi stratejileri hastanın semptomlarına ve performansına göre değişmektedir. Retrospektif bu çalışmada MHL hastalarının klinik özelliklerinin, tedavi yanıtlarının ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı..

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2010 – 31.06.2020 yılları arasında DEÜTF Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı almış 56 MHL hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuar verileri geriye dönük olarak hastane elektronik dosya sisteminde tarandı.

Bulgular: Ortalama izlem süresi 41,5 (2-119) ay olan hastaların %75'i erkek, ortanca yaşı ise 63 (38-84) olarak bulundu. Hastaların %98,2'si ileri evreydi ve %82,1 hastada ekstranodal tutulum vardı. Olguların %76.8'inde kemik iliği tutulumu mevcuttu. %12.5'u gastrointestinal sistemden tanı almıştı. Birinci sıra tedavi rejimlerine bakıldığında hastaların %55,4'ünün R-CHOP, %23,2'sinin R-CHOP/R-DHAP ardından OHKHN ile konsolidasyon, %14,3'ünün R-CHOP/R-DHAP, %1,8'inin R-CVP, %1,8'inin R-bortezomib, %1,8'inin ise eş zamanlı tanı konulan onkolojik rahatsızlığı nedeni ile onkolojik tedavi aldığı görüldü. Tüm hastalar kemoterapi ile kombine rituximab almıştı. Tedavi sonrası 29 (%51,8) hastada tam yanıt (CR), 18 (%32,1) hastada kısmi yanıt (PR), 3 (%5,4) hastada stabil hastalık, 6 (%10,7) hastada ise progresif hastalık saptandı. Sadece 13 hastaya otolog hematopoetik kök hücre nakli ile konsolidasyon yapıldı. İzlemde olguların %37.9'u nüks oldu. Nüks olan olgularda lenalidomid, ibrutinib ve bortezomib temelli tedaviler uygulandı. Medyan genel sağkalım (OS) 41,5 ay (2-119) ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 24,21 (1-87) aydı. OHKHN ile konsolide edilen hastaların diğer hastalara göre PFS ve OS'lerinde anlamlı farklılık saptandı (p=0,04 ve p=0,04). Tek değişkenli analizlerde, MIPI, MIPI-c, LDH, B2 mikroglobulin düzeyinin ve tanı anında B semptomu yokluğunun tüm gruplarda OS'yi etkilediğini gösterildi (p=0,001, p=0,002, p=0,016, p=0,01 ve p=0,006). Çok değişkenli analizlerde ise sadece yaş değişkeninin önemli bir faktör olduğu (p<0.05, %0,95 güven aralığı ile) bulundu. Yaş arttıkça ölüm riski de anlamlı olarak artıyordu.

Sonuç: MHL tedavisinde medyan OS, yeni tedavi yaklaşımları ile son yıllarda biraz uzamıştır, ancak hala tedavi edilemez bir hastalıktır. Ancak güncel immunmodülatör ajanlarla birlikte özellikle relaps/refrakter hastalarda tedavi modaliteleri değişmektedir. MHL hastalarında ilk tedavi seçeneği R-CHOP olarak görünmekle birlikte OHKHN ile konsolidasyon OS ve PFS'yi uzatmakta olup uygun hastalarda yapılması önerilir.

Anahtar kelimeler: Mantle hücreli lenfoma, kök hücre nakli, MIPI

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-35 Referans Numarası: 116

YENİ TANI MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİNİN PROGNOZ VE YANIT ÜZERİNE ETKİSİ VAR MIDIR?

Senem Maral[1], Volkan Karakuş[2], Murat Albayrak[1], Ömür Gökmen Sevindik[3]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[2]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Hematoloji Bölümü, Muğla
[3]Medipol Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Kemik iliği fibrozisi, başlıca Transforming Growth Faktör Beta (TGF-β) olmak üzere büyüme faktörlerinin ve diğer çözünebilir sitokinlerin etyolojide rol aldığı, kemik iliğinde retiküler ve kollajen fibrin liflerin

artışı ile karakterize bir durumdur (1,2). Myeloid ve lenfoid kökenli pek çok hematolojik hastalığa eşlik edebilen fibrotik kemik iliği, multiple myelom(MM) hastalarında tanı veya nüks sırasında saptanabilmektedir (3). Sürecin etyolojisinden sorumlu sitokinler malign hücrelerin artışına, aktivasyonuna ayrıca kemoterapi direncine neden olmaktadır. Tanı anındaki fibrozisin bazı hematolojik hastalıkların yaşam süresi ve tedavi direnci üzerinde etkili olduğu, olumsuz genetik risk faktörleri ile birliktelik gösterdiğini ortaya koyan bulgular gösterilmişken, MM için kesin veriler mevcut değildir(4). Bu çalışmamızda indüksiyonda bortezomib bazlı tedavi alan MM vakalarında tanı anındaki fibrozis durumun prognoz ve yanıt üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal –Method: Retrospektif olarak Ankara Dıskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümünde, 2013-2020 yılları arasında yeni tanı MM ile takip edilen hastalar araştırılmıştır. Çalışmaya indüksiyonda bortezomib+deksametazon±siklofosfamid tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara tanı anında yapılmış olan kemik iliği biyopsi ve aspirasyon preperatları incelenmiş, fibrozis durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır: ileri fibrotik grup (retikülin fibrozis derece 2-3/3) ve ileri fibrotik olmayan grup (retikülin fibrozis derece 0-1/3).Yanıt durumuna göre tam yanıtlı (TY) hastalar ve tam yanıtlı olmayan hastalar (ÇİKY-çok iyi kısmi yanıt, KY-Kısmi yanıt, DH-Durağan hastalık ve İH- ilerleyici hastalık) olarak iki grupta incelenmiştir. Gruplar kendi arasında nüks durumu ve tedavi yanıtı açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplamda yaş ortalaması 65.90±1.16 arasında değişen 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anında hastaların 21 tanesinde (26.3%) fibrozis izlenmezken, 27 (%33.8) hastada ileri fibrozis izlenmiştir. Fibrozis durumuna göre değerlendirildiğinde her iki hasta grubunda da benzer oranda tam yanıt (ileri fibrotik grup %52.5, ileri fibrotik olmayan grup %51.8) elde edilmiştir. Tedavi öncesi fibrozis durumunun indüksiyon tedavisine yanıtta istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür (p:0.94). Tedavisine otolog kök hücre nakli ile devam eden 30 hastanın nüks durumu ile tanıdaki fibrozis durumu arasında ilişki izlenmemiştir. (p:0.34). Ortanca 12 ay (1-88 ay) takip süresi içerisinde 18 hasta ex olmuş, 5 tanesi takipten çıkmıştır. Gruplar arasında hastalıksız sağ kalım(HSK) ve toplam sağ kalım(TSK) açısından üstünlük izlenmemiştir. (ortalama HSK45.5±4.0 karşı 41.9±7.2 ay; p:0.70 ve ortanca TSK 64.8±5.7 karşı 49.5±5.2 ay; p:0.67) Hastaların demografik ve klinik özellikleri,yanıt oranları ve yaşamsal veriler tablo1 de verilmiştir.

Tartışma-Sonuç: Literatürde, myelom hastalarında için tanı anında tek başına kemik iliği fibrozisinin prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır(5-7). Çalışmamızda proteozom inhibitorü ile tedavi alan hastalarda tek başına kemik iliği fibrozisinin yanıt ve yaşamsal veriler üzerine etkisi gözlemlenmemiştir. Yanısıra plazma hücre oranı artışı ile fibrozis arasında korelasyon dikkati çekmiştir. Bu durum tümör hücrelerinin fibroblastlar aracılığıyla büyüme faktörlerinin sentezi üzerinden etkili olabileceğini düşündürmektedir. MM da kemik iliği mikroçevresi ile kötücül plazma hücrelerinin etkileşimi hastalık progresyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle fibrozisin yanı sıra plazma hücre oranı, sellülerite plazma hücre maturasyonu histopatolojik olarak detaylı incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Multiple myelom, Kemik iliği fibrozisi, Proteozom inhibitörü

Kaynaklar

1. Rameshwar P, Chang VT, Thacker UF, et al. Systemic transforming growth factor-beta in patients with bone marrow fibrosis: pathophysiological implications. Am J Hematol. 1998;59:133-142.
2. Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, et al. TGF-beta1 induces bone marrow reticulin fibrosis in hairy cell leukemia. J Clin Invest. 2004;113:676-685.
3. Dolgikh TY, Domnikova NP, Tornuev YV, Vinogradova EV, Krinitsyna YM. Incidence of Myelofibrosis in Chronic Myeloid Leukemia, Multiple Myeloma, and Chronic Lymphoid Leukemia during Various Phases of Diseases. Bull Exp Biol Med. 2017;162(4):483-487
4Buesche G, Georgii A, Duensing A, et al. Evaluating the volume ratio of bone marrow affected by fibrosis: a parameter crucial for the prognostic significance of marrow fibrosis in chronic myeloid leukemia. Hum Pathol. 2003;34(4):391–401.
5. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Significance of bone marrow fibrosis in multiple myeloma. Pathology. 2007;39(5):512-515.
6. Babarović E, Valković T, Štifter S, et al. Assessment of bone marrow fibrosis and angiogenesis in monitoring patients with multiple myeloma. Am J Clin Pathol. 2012;137(6):870-878.
7. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma. Indian J Cancer. 2009;46(1):40-45.

tablo1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri,yanıt oranları ve yaşamsal veriler

Değerler	*Toplam n:80*	*Ileri olmayan fibrotik grup n:53 (66.3%)*	*Ileri fibriotik Grup n:27 (33.8%)*	*P – değeri**
Cinsiyet				0.58
erkek	44(%55)	28(%35)	16(%20)	
kadın	36(%45)	25(%31.3)	11(%17.3)	
Yaş(yıl)	65.90±1.16	65.96±1.55	65.78±1.63	0.94
Sellulerite %	59.09±1.83	58.24±2.41	60.77±2.91	0.52
Plazma hücre %	42,24±2.69	36±2.95	54.26±4.71	0.001
Hemogram (ortalama±ss)				
Hgb (g/dL)	9.98±0.18	10.06±0.19	9.83±0.39	0.49
Wbc x103	6593±272	6757±342	6272±448	0.40
Pltx103	222900±11728	231075±13834	206851±21727	0.33
ISS evreleme				
Evre I	18(%24.7)	11(%23.4)	7(%26.9)	0.08
Evre II	9(%12.3)	3(%6.4)	6(%23.1)	
Evre III	46(%63)	33(%70.2)	13(%50)	
Plazmasitom varlığı	24(%30)	14(%26.4)	10(%37.0)	0.32
Yanıt				0.94
Tam Yanıt	42 (%52.5)	28 (52.5%)	14 (%51.9)	
Tam Yanıt Dışı ¥	38 (%47.5)	25 (%47.2)	13 (48.1%)	
İdame İedavisi	16 (%20)	10 (%18.9)	6 (%22.2)	0,77
Nüks Görülme%	27 (33.8%)	16 (30.2%)	11 (%40.7)	0.34
Yaşam süresi, ay (ortalama±ss)				
Hastalıksız sağ kalım	43.9±4.3	45.5±4.0	41.9±7.2	0.70**
Toplam sağ kalım	61.8±5.5	64.8±5.7	49.5±5.2	0.67**

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-36 Referans Numarası: 276

DARATUMUMAB KULLANIMINA BAĞLI İNDİREKT COOMBS POZİTİFLİĞİ GELİŞEN HASTALARDA TRANSFÜZYON YAKLAŞIMI

Volkan Baş, Elif Gülsüm Ümit, Sedanur Karaman Gülsaran, Ufuk Demirci, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Multipl myelom (MM) relaps riski yüksek bir hematolojik malignitedir. Kök hücre nakline daha kolay ulaşım ve yeni ajanların kullanımı ile hastalıksız ve toplam sağkalımda uzama elde edilmesine rağmen, birçok hasta, relaps veya refrakter hastalık nedenli ikiden fazla sıra tedavi almak zorunda kalmaktadır.

Relaps hastalık, daha önce tedavi ile en az minör yanıt almış ve tedavisiz bir dönem sonrasında tekrar tedavi ihtiyacını tanımlarken, refrakter hastalık tedavi yanıtsız ya da tedavi sonrası 60 gün içinde progresyon gelişen hastalığı ifade eder. Son yıllarda birçok yeni ilacın kullanım izni alması tedavi seçeneklerini arttırmıştır. Daratumumab, CD38 e karşı geliştirilen IgG kappa insan monoklonal antikorudur. En sık yan etkileri akciğer enfeksiyonlarında artış ve lenfopeni olarak saptanmakla birçok yan etkisi bildirilmiştir. Biz de kliniğimizde daratumumab tedavisi verdiğimiz hastalarda gelişen yalancı coombs pozitifliği gelişen vaka serisini sunmayı amaçladık.

Vakalar

Vaka 1: 67 yaşında kadın hasta, 1. Sıra tedavi ile çok iyi parsiyel yanıt elde edilerek OKİT uygulanmış. Nakil sonrası 4.ayda plazma hücreli lösemi saptanan hastaya Dara-VRD kemoterapisi başlandı.

Vaka 2: 57 yaşında erkek hasta, 3 sıra tedavi ile OKİT sonrası idame lenalidomid 14 ay almış. Nüks gelişen hasta pomalidomid bazlı rejim ile yanıtsız ve replasman bağımlı olan hastaya Dara-Vd kemoterapisi başlandı.

Vaka 3: 58 yaş kadın hasta, 2 sıra tedavi sonrası OKİT yapılan hasta 4. Yıl nüks etmesi üzerine 1 sıra tedavi ile tekrar OKİT uygulanmış. 3 yıl sonra nüks gelişen hastaya bir kurs iksazomib içeren rejim verilmiş. Yanıtsız olan hastaya Dara-VCD başlandı.

Vaka 4: 67 yaş kadın hasta,2 sıra tedavi ile yanıtsız izlenen, tanı anında son dönem böbrek yetmezliği olan hastaya Dara-VTD tedavisi başlandı.

Bahsedilen 4 hastanın da transfüzyon öncesi kan bankasına gönderilen kan örneklerinde indirekt coombs pozitifliği, eritrosit transfüzyonları ile

cross uyumsuzluğu saptandı. Hepsinin daratumumab öncesi coombs testlerinin negatif olduğu izlendi.

Tartışma: CD 38,myelom hücreleri tarafından yüksek oranda bulunan bir hücre yüzey reseptörüdür. Daratumumab; CD38 e karşı geliştirilmiş insan monoklonal IgG1 kappa antikorudur. Plazma hücrelerinin yanında düzenleyici B ve T lenfositlerde bulunan CD38 hücrelerine olan etkisi immünsüpresif yan etkilerine neden olmaktadır. Eritrositler üzerinde bulunan CD38 in daratumumab bulunan serumlarda hedef olması ile ilaca bağlı indirekt coombs pozitifliği daha önce bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda da daratumumab tedavisi ile birlikte en erken 1. Günde olmak üzere indirekt commbs pozitifliği gelişti. İlk vakadan itibaren literatür incelemesi ile premedikasyon uygulanarak kendi kan gruplarında sorunsuz şekilde transfüzyon yapılabildi. Daratumumab kullanan hastaların commbs testleri çalışılmadan dithiotreithol veya tripsin ile muamele edilmesinin yalancı pozitifliği önleyebildiği bildirilmiştir. Anti-CD38 tedavisine başlanmadan önce coombs testlerinin ve minör kan gruplarının çalışılması ve mümkün olabilirse alt grup uyumlu transfüzyon önerilmektedir. İlacın bırakılmasına rağmen 6 aya kadar uzayan coombs pozitifliği olabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, daratumumab, coombs pozitifliği

Kaynaklar

1. Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Sürüm 1.03-Mart 2020
2. Blood Transfusion Management and Transfusion-Related Outcomes in Daratumumab-Treated Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, Ajai Chari vd., Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 18, No. 1, 44-51
3. Transfusion management for patients taking ananti-CD38 monoclonal antibody, Carolina Bonet Bub vd., Hematol Transfus Cell Ther.2018;40(1):25-29

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Yaş	Hastalık tipi	Hastalık yaşı(ay)	Almış olduğu tedaviler (sıra)	Kan grubu	Coombs pozitiflik süresi(gün)
Vaka 1	67	PHL(IgG kappa)	15	1	B Rh(+)	40
Vaka 2	57	IgG kappa MM	43	4	AB Rh(+)	38
Vaka 3	58	kappa MM	101	4	0 Rh(-)	1
Vaka 4	67	IgG lambda MM	13	2	A Rh(+)	7

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-37 Referans Numarası: 155

R/ R MULTİPL MYELOM HASTALARINDA BENDAMUSTİN ETKİSİNİN GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE MELFLUFENLE KIYASI

Ekin Kırcalı[1], Güldane Cengiz Seval[1], Sevgi Çolak[2], Mehmet Gündüz[1], Mehmet Özen[1], Pınar Ataca Atilla[1], Erden Atilla[1], Muhit Özcan[1], Meral Beksaç[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmunoloji Bd

Giriş: Bendamustin, benzimidazol ve mustard gruplarının alkilleyici özelliklerini taşıyan sentetik bir kemoterapi ilacıdır. Genellikle klasik tedavi seçenekleri tükenmiş miyelom hastalarında kullanılır. Halen çalışmalar sürüyor olmakla birlikte, multipl miyelomda belirli bir standart bendamustin dozu veya ideal kullanım protokolü tanımlanmış değildir. Melflufen de peptidazlar tarafından metabolize edildikten sonra aktive olan bir alkilatördür [1]. Bu molekül, miyelom hücrelerinin aminopeptidazları aşırı ifade etmesi ilkesinden hareketle miyelom tümör hücrelerini seçerek etkinlik göstermektedir. Biz de bu çalışmada, bendamustin kombinasyon tedavileri alan hastalarımızın verilerini derlemeyi ve literatüre yeni giren melflufen verileriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı' nda 2002-2020 yılları arasında hastalığı nükseden veya dirençli multipl miyelom nedeniyle bendamustinli kombinasyonlar alan hastaların verilerini geriye dönük olarak topladık ve işledik.

Pubmed taraması yapılarak, literatürdeki nüks/ dirençli miyelom hastalarına dair yayınlanan başlıca bendamustin kombinasyonları ve melflufen klinik verileri analize dahil edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS version 20.0 istatistik programıyla işlenmiştir.

Bulgular: Nüks/ dirençli miyelom nedeniyle bendamustin alan 32 hastanın 14' ü kadın (%43,7), 18' i (%56,3) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 62 (36- 77)' dir. 22 hastada (%68,7) Ig G miyelom, 6 hastada(%18,7) Ig A miyelom ve 4 hastada (%12,6) hafif zincir miyelom vardır. ISS skorları: I / II / III: 8 (%25) / 17 (%53,1) / 7 (%21,9). FISH sonuçları tablo 1' de gösterilmiştir. Hastaların 6'sında (%33,3) yüksek riskli sitogenetik gözlenmiştir. R-ISS skorları şu şekildedir: I / II / III: 4 (%22,2) / 12 (%66,7) / 2 (%11,1). Önceki tedavi sayısının ortancası 3 (1-6) olarak bulunmuştur.

Bendamustin tabanlı tedavi protokolleriyle nükssüz sağkalım (PFS) ortanca 5,6 ay (1- 40,6) ve genel sağkalım (OS) 17,3 (2-79) ay olarak bulunmuştur. 15 hastada (%46,9) 3. derece ve üstü miyelosupresyon görülmüştür. 7 hastada (%21,9) nötropenik ateş ve 6 hastada (%18,7) bendamustin tedavisi sırasında CMV reaktivasyonu yaşanmıştır. İlaca bağlı ölüm görülmemiştir.

Yorum: Bendamustin nüks/ dirençli miyelom hastaları arasında etkili olsa da, toksisite profili, bağışıklık sistemiyle kemik iliğini baskılaması nedenleriyle uzun süreli kullanılamamaktadır. Hedeflenen ilaç profiline sahip başka bir alkilleyici ilaç olan melflufen, daha sonraki nükslerde bile benzer şekilde etkilidir ve bendamustine tercih edilebilir. Bu çalışmaya göre, her ikisi de alkilleyici ajan olan bendamustin ve melflufen, dirençli miyelom hastalarında benzer sonuçlara sahiptir.

Anahtar kelimeler: relapsed/ refractory, multiple myeloma, bendamustine, melflufen

Kaynaklar

1. Richardson, P.G., et al., Melflufen plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (O-12-M1): a multicentre, international, open-label, phase 1–2 study. The Lancet Haematology, 2020.
2. Knop, S., et al., The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. haematologica, 2005. 90(9): p. 1287-1288.
3. Grey-Davies, E., et al., Bendamustine, thalidomide and dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma. British journal of haematology, 2012. 156(4): p. 552-555.
4. Damaj, G., et al., Efficacy of bendamustine in relapsed/refractory myeloma patients: results from the French compassionate use program. Leukemia & lymphoma, 2012. 53(4): p. 632-634.
5. Ludwig, H., et al., Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2014. 123(7): p. 985-991.

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri	
Kadın/ Erkek	14/ 18 (% 43,7/ % 56,3)
Yaş (medyan)	62 (36- 77)
Myeloma alttipi	
Ig G kappa	13 (% 40,6)
Ig G lambda	9 (% 28,1)
Ig A lambda	5 (% 15,6)
Kappa	3 (% 9,4)
Diğer	2 (% 6,2)
Tanıda ISS	
I	8 (% 25)
II	17 (% 53,1)
III	7 (% 21,9)
Tanıda FISH	
Normal	8
Del13q	3
Del13q ve t(4;14)	4
Del13q ve del17p	1
t(4;14) ve tri7	1
tri7	1
Bendamustinden önceki tedavi sırası	
1	2 (% 6,3)
2	5 (% 15,6)
3	13 (% 40,6)
4	8 (% 25)
5	3 (% 9,4)
6	1 (% 3,1)
Önceki tedaviler	
Bortezomib	30 (% 93,8)
Lenalidomid	21 (% 65,6)
Talidomid	9 (% 28,1)
OPKHN	21 (% 65,6)
Bendamustin önceki klinik durum	
Dirençli	15 (% 46,9)
Nüks	17 (% 53,1)
Bendamustinli protokol	
BendaDex	13 (% 40,6)
BendaVelDex	6 (% 18,8)
BendaRevDex	6 (% 18,8)
BendaPomDex	5 (% 15,6)
BendaTalDex	2 (% 6,3)
Bendamustine yanıt	
Tam yanıt	4 (% 12,5)
Çok iyi kısmi yanıt	12 (% 37,5)
Kısmi yanıt	8 (% 25)
Progresyon	4 (% 12,5)
Değerlendirilemeyen	4 (% 12,5)

Tablo 2. Dirençli/ nüks multipl miyelomda bendamustin ve melflufen

	Knop ve ark[1]	*Davies ve ark*[2]	*Damaj ve ark*[3]	*Ludwig ve ark*[4]	*Beksaç ve ark*	*Richardson ve ark*[5]
Çalışma tipi	Editöre mektup	Editöre mektup	Erken erişim	Faz 2 çalışma	Gerçek yaşam verisi	Faz 1- 2 çalışma
Ortanca takip süresi	-	-	10 ay	13,7 ay	26 ay	27,9 (22,8- 31,9) ay
Hasta sayısı	31	23	110	79	32	23+ 58= 81
Ortanca yaş	58 (42- 69)	65 (39- 83)	63 (34- 83)	64 (40- 86)	62 (36- 77)	64 (35- 86)
Önceki tedavi sayısı, ortanca	-	5 (3- 7)	4 (1- 9)	2 (1- 6)	3 (1- 6)	5 (2- 12)
Ortanca tedavi süresi	100 mg/ m^2	60 mg/ m^2	120- 150 mg/ m^2	70 mg/ m^2	100- 120 mg/ m^2	NA
Ortanca PFS	-	-	4 (1- 13) döngü	6 döngü	4 (1- 5) ay	4.1 (1.4- 7.4) ay

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-38 Referans Numarası: 148

YENİ NESİL ANTİ-MYELOM AJANLARIN PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ HASTALARINDA SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ünal Ataş, Utku Iltar, Ece Vural, Fadime Nurcan Alhan, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Prognozu oldukça kötü olan primer plazma hücreli löseminin (pPHL) eskiden bildirilen medyan sağkalım sadece 6-11 aydır [1]. Otolog kök hücre naklinin (OKHN) uygulanması, anti-myelom ajanlardaki çeşitlilik ve bu alandaki kullanımı progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalımda (GS) olumlu gelişme sağlamıştır. Tek merkez deneyimi olarak, yeni nesil anti-myelom ajanların kullanıldığı pPHL olgularımızın sağkalım verilerini sunuyoruz.

Olgular: Olgu-1: 49 yaş erkek hastaya Aralık 2013'de kappa-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik ve FİSH analizinde 2 komplex karyotip ve %63 t(11,14) saptandı. 2 kür bortezomib temelli olmak üzere 4 kür indüksiyon tedavisi verilen hastaya Nisan 2014'de OKHN yapıldı ve 48 ay bortezmib ve deksametazon ile idame tedavisi verildi. Sonrasında hastanın tercihi nedeniyle ilaçsız izlendi. Ekim 2019'da multiple myeloma olarak nüks gelişti. Bortezomib, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu (VRD) başlanan ve tedavinin 8. ayında çok iyi kısmi yanıtlı olan hastanın mevcut tedavisine devam edilmektedir.

Olgu-2: 50 yaş erkek hastaya Ağustos 2014'de IgG-lambda-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik normal ancak FİSH'de %21 t(11,14) saptandı. 3 kür bortezomib temelli indüksiyon tedavisi sonrası Mayıs 2015'de OKHN yapıldı. İdame tedavisine nöropati nedeniyle bortezomib yerine lenalidomid ile devam edildi. Nakil sonrası 12. ayda progresyon nedeniyle lenalidomid tedavi dozuna çıkıldı ve deksametazon tedaviye eklendi. Yaklaşık 18 ay stabil hastalık ile takip edilen hasta, Ocak 2018'de hastalık progresyonu ve sepsis nedeniyle vefat etti.

Olgu-3: 68 yaş erkek hastaya Mart 2016'da kappa-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik ve FİSH analizinde 82,XY (hiperdiploidi) ve %69 t(11,14) saptandı. Komorbiditeleri nedeniyle OKHN'e uygun görülmeyen hastaya 10 kür bortezomib, talidomid ve deksametazon kombinasyonu (VTD) verildi. Yanıtlı olan hasta nöropati nedeniyle Aralık 2016'dan itibaren lenalidomid idame tedavisiyle takip edilmektedir.

Olgu-4: 64 yaş erkek hastaya Aralık 2019'da IgG-Lambda-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik ve FİSH analizinde hipodiploidiye eşlik eden komplex karyotip saptandı. 2 kür VTD-PACE (Sisplatin,Adriamisin,Siklofosfamid ,Etoposit) verilen hastada uzamış sitopeni ve nöropati nedeniyle tedavisine lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu ile devam edildi. Haziran 2020'de OKHN yapılan hasta nakil sürecinde sepsis nedeniyle vefat etti.

Olgu-5: 84 yaş erkek hastaya Ocak 2020'de non-sekretuar-pPHL tanısı konuldu. Sitogenetik FİSH analizinde 16. Kromozomun trizomisi ve %82 t(11,14) saptandı. OKHN'e uygun olmayan ve VRD rejimi başlanan hastada klinik ve laboratuvar olarak yanıt alındı. Tedavinin 5. ayından itibaren takiplerine gelmeyen ve 2 ay takipsiz/tedavisiz kalan hastada progresyon gelişti. Temmuz 2020'de VRD rejimi yeniden başlanan hastanın takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma: pPHL tanılı hastaların tanı aldığı yıllara göre 1973-1995, 1996-2000, 2001-2005, ve 2006-2009 ortanca sağkalımları sırasıyla 5, 6, 4, ve 12 aydı [2]. OKHN'e ek olarak, yeni nesil anti-myelom ajanlardan oluşan tedavilerin uygulandığı az sayıda hastanın ele alındığı birkaç çalışmada PS ve GS verilerinin eskiye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. 2005-2016 yılları arasında tedavi almış 38 ve 26 pPHL hastasının ele alındığı iki retrospektif çalışmada GS sırasıyla 33 ve 34 ay olarak bildirilmiştir [3,4]. Son 10 yılda takip ettiğimiz 5 vakamızın 2'si (GS: 41 ve 7 ay) vefat etmiştir. Hala hayatta olan ve takiplerine devam edilen hastaların tanı sonrası GS süreleri sırasıyla 80, 53, 8 aydır. Henüz hangi ilaç kombinasyonunun daha iyi olduğunu gösteren prospektif çalışma olmasa da, OKHN ve yeni nesil anti-myelom ajanların sağkalım üzerine olumlu etkileri aşikardır. Yine de daha iyi sonuçlar ve ideal tedavi modalitesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Primer Plazma Hücreli Lösemi

Kaynaklar

1-) Ramsingh G, Mehan P, Luo J, Vij R, Morgensztern D. Primary plasma cell leukemia: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis between 1973 and 2004. Cancer 2009;115:5734-9.

2-) Gonsalves WI, Rajkumar SV, Go RS, Dispenzieri A, Gupta V, Singh PP, et al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: A population-based analysis. Blood 2014;124:907-12.

3-) Mina R, Joseph NS, Kaufman JL, Gupta VA, Heffner LT, Hofmeister CC, et al. Survival outcomes of patients with primary plasma cell leukemia (pPCL) treated with novel agents. Cancer. 2019 Feb 1;125(3):416-423.

4-) Nakaya A, Yagi H, Kaneko H, Kosugi S, Kida T, Adachi Y, et al. Retrospective analysis of primary plasma cell leukemia in Kansai Myeloma Forum registry. Leuk Res Rep. 2018 Jul 4;10:7-10.

Tablo 1.

Olgu	Yaş/ Cinsiyet	Tanı Tarihi	İndüksiyonda Anti-myelom Ajan	OKHN	İdame Tedavi	Progresyon (Tarihi)	Hayatta/ Vefat (Tarihi)	PS / GS (Ay)
1	49/E	Aralık 2013	Bortezomib	Var	Bortezomib	Ekim 2019	Hayatta	68 / 80
2	50/E	Ağustos 2014	Bortezomib	Var	Bortezomib/ Lenalidomid	Mayıs 2016	Vefat (Ocak 2018)	22 / 41
3	68/E	Mart 2016	Bortezomib	Yok	Lenalidomid	Yok	Hayatta	53 / 53
4	64/E	Aralık 2019	Bortezomib/ Lenalidomid	Var	Yok	Yok	Vefat (Haziran 2020)	- / 7
5	84/E	Ocak 2020	Bortezomib/ Lenalidomid	Yok	Yok (Takipsiz)	Temmuz 2020	Hayatta	7 / 8

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-39 Referans Numarası: 99

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GLOBAL VE APC 2 GENİNİN PROMOTOR SPESİFİK METİLASYONU TEDAVİYE YANITTA ROLÜ NEDİR?

Sacide Pehlivan[1], İstemi Serin[2], Ayşe Feyda Nursal[3], Yasemin Oyacı[1], İlknur Gündeş[4], Mustafa Pehlivan[2]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM), monoklonal plazma hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize bir malignitedir. Gen CpG (CpG dinükleotit tekrarları) adalarının hipermetilasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inhibisyonuna neden olmaktadır. Adenomatöz poliposis koli 2 (APC2) bir tümör baskılayıcı gendir ve Wnt (Wingless ve Int-1) sinyal yolunda işlev görür. Bu çalışmanın amacı, global DNA ve APC 2 geninin promotor metilasyonu ile MM arasındaki ilişkiyi araştırmak, Türk hastalarda metilasyon ile klinik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, 38 MM'li hasta ve 50 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 denek alındı. Global genomik DNA metilasyon seviyesi, Elisa bazlı yöntem kullanılarak belirlendi. APC 2 gen promotor metilasyonu, Metilasyon-spesifik PCR (MS-PCR) analizi kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar: Global metilasyon açısından, hem MM hastaları ve kontroller arasında hem de tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grupları istatistiksel anlamlı olarak farklılık mevcuttu. Türk MM hastalarında kontrollere göre anlamlı global hipometilasyon vardı ($p = 0.001$). Ayrıca, global metilasyon, tedavi öncesine göre tedavi sonrası hastalarda anlamlı olarak artmıştı ($p = 0.012$). APC 2 gen promotor metilasyonu açısından ise hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).

Tartışma ve Sonuç: APC mutasyonları ile MM ilişkisini irdeleyen kısıtlı literatür bilgisi bulunmaktadır ve APC2 ekson 4 mutasyonunun MM gelişimi açısından etkin olduğ çalışmalarda bildirilmektedir; ancak metilasyon ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. İlk kez bu çalışmada MM da hem global DNA metilasyonu hem de APC2 promotor metilasyonu çalışılmış ve global DNA metilasyonunda anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Verilerimiz, bir Türk kohortunda MM'ye hem yatkınlık için hem de tedavi öncesi/sonrasında global metilasyonun potansiyel bir biyomarker rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, APC 2, DNA, Metilasyon, Tedavi

Kaynaklar

1. Spaan I, Raymakers RA, van de Stolpe A, Peperzak V. Wnt signaling in multiple myeloma: a central player in disease with therapeutic potential. J Hematol Oncol. 2018 May 18;11(1):67. doi: 10.1186/s13045-018-0615-3.
2. van Andel H, Kocemba KA, Spaargaren M, Pals ST. Aberrant Wnt signaling in multiple myeloma: molecular mechanisms and targeting options. Leukemia. 2019 May;33(5):1063-1075. doi: 10.1038/s41375-019-0404-1.
3. Derksen PW, Tjin E, Meijer HP, Klok MD, MacGillavry HD, van Oers MH, Lokhorst HM, Bloem AC, Clevers H, Nusse R, van der Neut R, Spaargaren M, Pals ST. Illegitimate WNT signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr 20;101(16):6122-7. doi: 10.1073/pnas.0305855101.
4. Weißbach S, Heredia-Guerrero SC, Barnsteiner S, Großhans L, Bodem J, Starz H, Langer C, Appenzeller S, Knop S, Steinbrunn T, Rost S, Einsele H, Bargou RC, Rosenwald A, Stühmer T, Leich E. Exon-4 Mutations in KRAS Affect MEK/ERK and PI3K/AKT Signaling in Human Multiple Myeloma Cell Lines. Cancers (Basel). 2020 Feb 16;12(2):455. doi: 10.3390/cancers12020455.

Tablo 1. Klinik Özellikler ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırma

		Multiple Myeloma		Kontrol	Kontrol	p
		medyan	n* (%)	medyan	n* (%)	
Yaş		58 (41-82)		54 (29-72)		0.875 *
Cinsiyet	Kadın/Erkek		14/24 (36.8/63.2)		22/28 (44/56)	0.499 ^
5-mC değeri (%)		38.43 (4.03-87.84)		11.04 (2.79-18.82)		0.001 *
Ig subtipleri	κ/λ		23/15 (60.5/39.5)			
	G/A		25/8 (65.8/34.2)			
	Hafif zincir		5 (18)			
Evre (Salmon-Durie)	II/III		18/20 (16/84)			
	A/B		31/7 (71/29)			
IPI	I		12 (31.6)			
	II/III		6/20 (15.8/52.6)			
ECOG	>1		14 (31.6)			
Hemoglobin	gr/dL	10.5 (7.4-17)				
Lökosit	µL	7125 (3680-16800)				
Trombosit	10^3/µL	159 (37-680)				
C-reaktive protein	mg/dL	9 (2.1-82)				
LDH	IU/L	380 (151-2300)				
b2-mikroglobulin	mg/L	5.7 (1.4-59)				
Albumin	gr/L	3.4 (1.9-4.7)				
Tedavi	VCD, APBSCT, LD		22 (57.9)			
	VCD ± LD		16 (32.1)			
OS (2-years, %)		75				
PFS (2-years, %)		66				
Mortalite			10 (26.3)			
Ortalama takip (ay)		19.4 (4.1-34.2)				

n= 38; n* = 50; *median test, ^Pearson Chi-Square, VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone,; LD, lenalidomid, dexamethasone; APSCT, autologous peripheral blood stem cell transplantation; ECOG, performance status; LDH, lactic dehidrogenase; IPI, International Prognostic Index; PFS, progression-free survival, OS: Overall survival,

Tablo 2. Tedavi Öncesi ve Sonrası APC 2 Metilasyon Durumları

	Tedavi Öncesi (Tanı da)	İlk sıra Tedavi sonrası	p
	medyan	medyan	
5-mC değeri (%) n=38	38.43 (4.03-87.84)	51.29 (11.74-96.55)	0.012*
APC2 n=19			
Unmetile	18	12	
Partial	1	7	0.368*

n = 38; *median test, ^Fisher's Exact Test.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-40 Referans Numarası: 141

MPN HASTALIK YÜKÜ VE TEDAVİ YÖNETİMİ HASTA VE HEKİM ALGILARI: ÇOK ULUSLU ANKET ÇALIŞMASI TÜRKİYE SONUÇLARI

Güray Saydam[1], Olgu Misir[2], Ebru Alnıgeniş[2], Ivana Rajkovic[3], Katie Mycock[3], Asif Siddiqui[4]

[1]Ege Üniversitesi, Hematoloji
[2]Novartis Onkoloji, Türkiye
[3]Adelphi Real World
[4]Novartis Pharma Ag, İsviçre

Giriş: Miyeloproliferatif neoplazmların (MPN'ler) hastalık yükü, yalnızca semptomlarla sınırlı değildir; fiziksel aktiviteler, duygusal ve genel iyilik hali üzerine de etki etmektedir. MPN tedavi yönetimi, ülkeden ülkeye çok değişiklik göstermektedir. Hastalar ve hekimler, hastalık yükü ve tedavi yönetimine dair farklı algılara sahiptir.

Yöntemler: Bu kesitsel anket çalışması; Çin, Türkiye, Rusya, Tayvan, Güney Kore ve Suudi Arabistan'da gerçekleştirilmiştir. MPN'li hastalar ve tedavi eden hekimleri (506 hasta ve 240 hekim), bağımsız olarak seçilmiş ve MPN'lere dair algılarını ölçmek internet üzerinden anketi doldurmuştur. Türkiye'den 30 hekim ve 75 hasta (MF: 37, PV: 16, ET: 22) katılmıştır.

Amaçlar: MPN LANDMARK devam çalışması kapsamında yürütülen bu çalışmada bildirilen genel sonuçlar ile Türkiye sonuçlarını karşılaştırarak MPN'lerde güncel tedavi yönetimi pratikleri, hastalık yükü, fiziksel ve

duygusal hastalık etkilerine dair hekim ve hasta algılarına ait analizleri sunmak amaçlanmıştır.

Bulgular: Son 12 ayda çalışmaya katılan Türk hekimlerine başvuran ortalama MPN hasta sayısı MF, PV ve ET'de sırasıyla 28.2, 24.6 ve 20.2 iken bu değer genel sonuçlarda MF, PV ve ET için 9.8, 13.2 ve 13.3'tür. MPN tanısı koyan hekimlerin yaklaşık olarak %18-24'ü, ilaç tedavisi yerine hastaları gözlemlemeyi tercih ederken bu değer Türk hekimlerin yaklaşık %9-24'üne karşılık gelmektedir.

Türk hastalar genel sonuçlara göre MPN ilişkili daha sık duygusal (%74'e karşı %52) ve fiziksel etki (%69'a karşı %56), günlük aktivitelerinde daha fazla etkilenme (%63'e karşı %48) ile aktivite kısıtlanması (%64'e karşı %48) yaşadıklarını bildirmiştir.

Tedavi değişikliğine ilişkin en yaygın 3 sebep, MF, PV ve ET arasında benzerlik göstermiştir. Türk hekimlerde, tedavi değişikliği için en yaygın sebep "yetersiz etkililik"tir. Hidroksiüre, her üç MPN'de (MF:%60, PV:%97, ET:%50) hekimler tarafından en yaygın reçetelenen ilaç olmuştur. Ruksolitinib, MF hastalarının %59'una reçetelenmiştir (Türk hekimler: %85). Flebotomi, Türk hekimlerin %97'si tarafından uygulanmaktadır; hekimlerin tümü, flebotominin hastalar için yük oluşturduğunu belirtmektedir. Muayene sırasında hiçbir Türk hekimi valide edilmiş bir semptom değerlendirmesi kullanmadığını belirtirken %93'ü, kendi derecelendirme yöntemini kullanmakta ve %10'u ise etkinin düzeyini hastalarının günlük yaşam aktiviteleri (ADL) puanlarına göre değerlendirmektedir. Çoğu Türk hekimi (%90), hastalarında kapsamlı ve tam bir semptomlar listesinin üzerinden geçtiklerini ve üçte ikisi hastalarına nasıl hissettiğini sorduklarını belirtirken; buna karşılık hastaların sırasıyla yalnızca üçte biri ve dörtte birinin aynı şekilde hissettiğini söylemektedir. Çoğu hasta (%84), doktorun hastalığı tedavi etme biçiminden memnun olduğunu belirtmiştir. İlginç bir şekilde hekimlere göre daha fazla hasta, hastalık yönetimi açısından memnun olduğunu belirtmiştir (Sırasıyla %57 ve %73).

SONUÇLAR: Bu ankette hastaların bildirdiği sonuçlar, MPN'lerin hastalıkla ilişkili semptomların ötesinde önemli fiziksel ve duygusal etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Türk hastalar, genel sonuçlarla karşılaştırıldığında daha sık olarak hastalıklarının duygusal ve fiziksel etkisini bildirmiştir. Hasta-hekim iletişiminin Türkiye'de iyi düzeyde olduğu bildirilmiş olsa da hastaların neredeyse üçte biri, semptomları tartışarak doktorlarını bunaltıtığını hissettiklerini bildirmektedir. Hastalık yönetimi algısı hekimlere göre hastalar tarafından daha iyi bildirilmiştir. Semptom değerlendirmede standardizasyon ihtiyacı ön plana çıkmıştır; bu durum, hastaların MPN'leri daha iyi anlamasıyla sonuçlanabilir. MPN10 semptom değerlendirme formunun, Türk kliniklerinde daha fazla kullanılması gerekmektedir.

Teşekkür: Novartis sponsorluğunda gerçekleştirilen çalışma tasarımına göre hekimler ve hastalar, çalışmaya gizlilik içinde katılmıştır. Prof. Dr Güray Saydam, bu analizde Türk hekimlerini temsil etmektedir.

Anahtar kelimeler: Miyeloproliferatif Hastalık, Primer Miyelofibroz, Polisitemia Vera, Esansiyel Trombositoz,

Kaynaklar

1. Saydam G ve ark. EHA 2020 EP1112.

2. Chang CS ve. ark. EHA 2020 EP1123

3. Xiao Z. ve ark., PF681, 24th congress of European Hematology Association, 13-16 Haziran 2019, Amsterdam

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-41 Referans Numarası: 77

POST-POLİSTEMİ VERA VE POST-ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ MİYELOFİBROZİS GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN PREDİKTİF FAKTÖRLERİN ANALİZİ

Pınar Akyol, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Mesut Tığlıoğlu, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk, Ümit Yavuz Malkan[1]

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Giriş: Miyelofibrozis (MF), kemik iliği stromasında fibroz gelişmi ve ekstramedüller hematopoez ile karakterizedir. Polistemi vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET)' nin de içinde bulunduğu BCR-ABL negatif miyeloproliferatif neoplazmlarda (MPN) altta yatan patogenez; kemik iliğindeki bir veya daha fazla miyeloid serinin aşırı üretimi ve klonal hematopoezdir. Bu hastalıkların teşhisi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapılır. MF, denovo (primer miyelofibroz [PMF]) olarak ortaya çıkabilse de, PV veya ET'nin klinik seyri sırasında gelişebilir. Post-polisitemi vera MF (PPV-MF) ve post-essential trombositemi MF (PET-MF), Uluslararası MPN Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubu (IWG-MRT) tarafından belirlenen konsensüs kriterlerine göre teşhis edilir.

MF'ye dönüşüm genellikle ET ve PV hastalarında tanıdan 7-20 yıl sonra gerçekleşir.15. yılda MF gelişmesinin kümülatif insidansının PV için %12-21 ve ET için %9-10 olduğu bildirilmiştir. MF, PV veya ET seyri sırasında geliştiğinde, konstitüsyonel semptomların artması nedeniyle yaşam kalitesinde bozulmaya ek olarak hastaların genel sağkalımı da kısalır. En sık görülen semptomlar yorgunluk, gece terlemesi, ateş, kilo kaybı ve kemik ağrısıdır. PPV veya PET-MF hastaları PMF'li hastalara göre klinik prezentasyon veya prognoz açısından anlamlı derecede farklı hastalık özellikleri gösterebilir. PV ve ET sırasında MF'ye neden olabilecek prediktif faktörler birçok çalışmada araştırılmıştır ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı PV ve ET hastalarında hem genel hem de ayrı ayrı miyelofibroz gelişimini etkileyebilecek parametreleri analiz etmektir.

Materyal-Metod: Bu çalışma 2008-2019 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine başvuran PV ve ET hastaları üzerinde yapıldı. Toplam 231 hasta geriye dönük olarak incelendi. Takip sırasında MF gelişen hastalar kaydedildi. MF geliştiren hastalar, MF geliştirmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

Bulgular: 126 ET ve 105 PV olmak üzere toplam 231 MPN hastası çalışmaya dahil edildi. Ortalama 226 (%95 CI: 199.0-253.0) aylık takip süresinde 15 (%6.4) hastada MF gelişti. Tüm hasta grubunda, JAK-2 mutant allel yükünün, lenfosit sayısının, B12 vitamini seviyelerinin ve tanı anındaki kemik iliği (Kİ) fibrozu derecesinin MF gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu saptandı ($p < 0.05$). Toplam 105 PV hastasının 6'sında (%5.7) ortalama 263 aylık takip süresi içinde MF gelişti. PV'li hastalarda MF durumuna dayalı lojistik regresyon analizi sonucunda; Hb, Hct, NLR ve monosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). 126 ET hastasının 9'unda (%7,1) ortalama 161 aylık takip süresinden sonra MF gelişti. ET'li hastalarda MF durumuna göre lojistik regresyon analizi sonucunda, B12 vitamini, splenomegali varlığı ve tanı anındaki BM fibrozu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$)

Sonuç: Bu çalışma, başlangıçtaki Kİ fibrozu, splenomegali varlığı ve yüksek vitamin B12 düzeylerinin PET-MF gelişiminde, artmış NLR ve düşük monosit, Hb ve Hct değerinin ise PPV-MF gelişiminde prediktif faktör olabileceğini göstermektedir. Tanı anında bu faktörlere sahip hastalar daha dikkatli izlenmelidir. Ancak daha kesin yorum yapabilmek için, daha fazla ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: plistemi vera, esansiyel trombositemi, myelofibrozis

Kaynaklar

1. Tefferi, A., et al., Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2007. 110(4): p. 1092-1097.

2. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016. 127(20): p. 2391-2405.

3. Cervantes, F. and A. Pereira, Prognostication in primary myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep, 2012. 7(1): p. 43-9.

4. Tefferi, A., The forgotten myeloproliferative disorder: myeloid metaplasia. The Oncologist, 2003. 8(3): p. 225-231.

5. Barosi, G., et al., Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia, 2008. 22(2): p. 437-8.

6. Klampfl, T., et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med, 2013. 369(25): p. 2379-90.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-42 Referans Numarası: 197

MYELOPROLİFERATİF NEOPLAZİDE PEG-IFN-α-2A ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

Derya Koyun, Güldane Cengiz Seval, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Osman İlhan, Meral Beksaç, Muhit Özcan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: İnterferon pegile formları (PEG-IFN) enjeksiyon sıklığı, immunojenite ve olası toksisitede azalma ile kısa etkili interferonlardan daha iyi farmakolojik profile sahiptir. Esansiyel trombositopeni (ET) ve polistemia vera (PV) hastalarında PEG-IFN-α-2a'nın çeşitli klinik çalışmalarda ümit verici sonuçları raporlanmıştır. Biz bu çalışmada, PEG-IFN-α-2a ile tedavi edilen MPN hastalarda tek merkez sonuçlarını sunduk.

Materyal-Metod: Çalışmaya Ocak 2014-Ekim 2019 tarihleri arasında 35 PEG-IFN-α-2a ile tedavi edilen hasta alındı. Tedavi yanıt durumları ET ve PV için revize edilmiş ELN/IWG-MRT kriterlerine göre, Myelofibrozis (MF) için EUMNET ve ELN/IWG-MRT kriterlerine göre değerlendirildi. Tedavi siklüsleri boyunca en iyi yanıtlar değerlendirildi.

Bulgular: 20 ET, 13 PV, 2 MF çalışmaya dahil edildi. Tanıda ortalama yaş 47 (aralık: 21-83 yaş) olup, 16 (%45.7) hastada JAK2 V617F mutasyonu tespit edildi. Hastaların büyük çoğunluğu (%62.9) altta yatan hastalıkları nedeniyle önceden en az bir kez sitoredüktif tedavi almıştı. PEG-IFN-α-2a ortalama başlangıç dozu 90 mcg/hafta idi (aralık: 45-135 mcg/hafta). Tedavi süresi ortalama 21.4 aydı (aralık: 1.2-109.8). PV/ET 33 hastada en iyi yanıt oranı %87.8 idi (15 hasta CR ve 14 hasta PR). MF 2 hastanın 1'inde CR, 1'inde PR görüldü. Tedavi sırasında gruplarda vasküler olay görülmedi. Aylık flebotomi alan 7 hasta tedavi ile flebotomi bağımsız hale geldi. 20 ET hastasının 12'sinde (%60) trombosit sayısının normalizasyonu (< 450 x 10^9/L) sağlandı. Tüm hastalar içinde en yaygın yorgunluk (%31.4), kas ağrısı (%20) ve depresyon (%8.6) advers etkileri (AEs) görüldü. PEG-IFN-α-2a ile herhangi bir hematolojik AEs görülmedi. 8 hasta tedavi ilişkili ciddi AEs, 2 hasta yanıtsızlık ve 1 hasta gebelik nedeniyle olmak üzere, toplam 11 hasta tedaviyi bıraktı. Takip aralığında ölüm görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda PEG-IFN-α-2a'nın özellikle uzun süreli sitotoksik tedaviden kaçınmak isteyen genç hastalarda geçerli bir tedavi seçeneği olduğunu gösterdik.

Anahtar kelimeler: pegile interferon alfa-2a,esansiyel trombositopeni, polistemia vera,myelofibrozis

Kaynaklar

Masarova L ve ark, Pegile interferon alfa-2a ET ve PV etkinlik ve güvenilirliği: ortalama 7 yıllık izlem sonrası faz-2 çalışma sonuçları, Lancet Haematol. 2017; 4(6): e257.

Crisa E ve ark. PV hastalarında PEG-IFN-α-2a sonuçları düzeltir mi? Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:15

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

DEĞİŞKEN n (%)	PV	ET	MF
CİNSİYET(Erkek/Kadın)	6/7	13/7	0/2
JAK2V617F pozitif	7 (%53)	7 (%35)	1 (%50)
Spelenomegali	7 (%53)	5 (%25)	1 (%50)
LÖKOSİT, 10^9/L			
Median	7	6	-
Aralık	(2.7-21.3)	(4-71)	(4.3-8.1)
TROMBOSİT, 10^9/L			
Median	259	419	
Aralık	(87-561)	(132-720)	(280-442)
HEMOGLOBİN, gr/dL			
Median	14.9	13.8	-
Aralık	(11.9-17.2)	(9.1-15)	(13.2-13.5)
ÖNCEKİ TEDAVİ SAYISI			
Median	1	1	-
Aralık	(0-2)	(0-3)	(1-2)
FLEBOTOMİ	6(%46.1)	1(%5)	0
TEDAVİ ÖNCESİ TROMBÜS	1(%7,6)	6(%30)	2(%100)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

SS-43 Referans Numarası: 255

KRONİK FAZ KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA AKIM SİTOMETRİK DEĞERLENDİRME

Nur Oğuz Davutoğlu[1], Serap Aslan[2], Sevgi Işık[2], Oğuz Çilingir[2], Beyhan Durak Aras[2], Cengiz Bal[3], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML) tanısı konduğunda akselere ve blastik faz ayrımı yanısıra sitogenetik inceleme için kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisi fibrozisin derecelendirilmesi ve aspiratta saptanamayan blastların saptanmasını sağlar.BCR-ABL1 transkriptlerini tanımlamak için periferik kandan kalitatif PCR çalışılması zorunludur. BCR-ABL1 moleküler olarak saptanır ancak sitogenetik ile Ph kromozomu saptanamazsa FISH yapmak gerekir. Tanısal işlemler fizik muayene, standart biyokimyasal profil, hepatit B serolojisi, kolesterol, lipaz, HbA1c ve EKG ile tamamlanır. Diğer testler ve tanısal işlemler bireysel olarak planlanmalıdır. Skorlama sistemlerinde kullanılan periferik kanda blast varlığı genellikle morfolojik olarak belirlenir. İzlemde tam kan sayımı, kantitatif PCR ve seçilmiş hastalarda FISH kullanılır. Akım sitometri birçok hematolojik malignitenin tanı ve izleminde vazgeçilmez olmakla birlikte özellikle kronik faz KML'de sınırlı bir role sahiptir. Bu çalışmada KML hastalarımızda tanı ve takipte akım sitometri (CD45 SSC) sonuçlarını değerlendirerek KML'de akım sitometrinin olası rolünü belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 22 kadın ve 34 erkek olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 52 (24-82) idi. Hastalar tanı dönemi yanısıra ortalama 8 (3-19) ay sonra tekrar değerlendirildi. Tedavi yanıtları ELN kriterlerine göre belirlendi. Değerlendirme sırasında tüm hastalar imatinib tedavisi almakta idi.

Bulgular: Veri toplama döneminde 50 (%89.3) hasta hayatta idi. Ölüm nedenleri pnömoni (n=2), kalp yetmezliği (n=1), kolon perforasyonu (n=1) iken 2 hastanın ölüm nedeni bilinmiyordu. Sokal risk skoru 26 (%46.4) hastada düşük, 22 (%39.3) hastada orta ve 8 (%14.3) hastada yüksekti. Kemik iliği biyopsisinde fibrozis 23 (%41.1), displazi ise 19 (%33.9) hastada saptandı. Sitogenetik değerlendirme 20 (%35.7) hastada yapılabilmişti. Sonuçlar 46,XX,t(9;22)(q34;q11)(n=16), 46,XY,t(9;22)(q34;q11) (n=2), 46,XY,t(1;9;22) (n=1) ve 46,XY,t(9;22;10)(n=1) şeklinde idi. Takipte majör moleküler yanıt (MMR) 25 (%44.6) hastada elde edilmişti. Kontrol kemik iliği biyopsisi sadece 26 (%46.4) hastada değerlendirilebilmişti ve fibrozis %42.3, displazi %11.5 hastada gözlendi. Tanı ve takipteki CD45 SSC sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar MMR pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrıldığında Sokal risk grupları arasında fark gözlenmedi (p=0.378). Tanı dönemindeki fibrozis (p=0.33) ve displazi (p=0.087) açısından da fark yoktu. MMR pozitifliğine göre yapılan tanı ve takipteki akım sitometri sonuçları kıyaslandığında lenfosit, monosit, granülosit, normoblast ve blast yüzdeleri açısından fark saptanmadı (Tablo 2). MMR pozitif ve negatif hastaların sağkalımları da farklı değildi (101.438.42 ay vs 109.367.44 ay)

Sonuç ve Tartışma: Çalışmamızda kronik faz KML hastalarında hematolojik parametreler, CD45 SSC sonuçları ve moleküler yanıtları hem tanı hem takip döneminde değerlendirdik. Hastaların tanı ve takipteki hematolojik parametreleri (Hb hariç) yanısıra CD45 SSC sonuçları arasında fark bulundu ancak bu değişiklikler ile MMR varlığı ve yokluğu arasında ilişki gözlenmedi. Sonuç olarak çalışmamızda CD45 SSC'nin rutin tetkikler arasında olması gerektiğini destekleyen bir bulgu saptanamadı. Bunun nedeninin hasta sayısının azlığı ve moleküler yanıtı değerlendirme zamanındaki farklılıklar olabileceği düşünüldü. Daha geniş hasta serileri, farklı tirozin kinaz inhibitörü alan hasta grupları ve ilave monoklonal antikorlar eklenerek kronik faz KML'de akım sitometri için yeni kullanım alanları belirlenebileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi, akım sitometri, CD45 SSC

Kaynaklar

1.Buesche G, Ganser A, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Gadzicki D, Hecker H, et al. Marrow fibrosis and its relevance during imatinib treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2007;21:2420–7.

2. Hidalgo-Lopez JE, Kanagal-Shamanna R, Quesada AE, Gong Z, Wang W, Hu S, et al. Bone marrow core biopsy in 508 consecutive patients with chronic myeloid leukemia: assessment of potential value. Cancer. 2018;124:3849–55.

3. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free

survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood. 2011;118:686–92.

Tablo 1: Tanı ve takipteki CD45 SSC sonuçları

Parametre (%) (n=56)	Tanı				Takip				
	Min	Max	Mean	Standart sapma	Min	Max	Mean	Standart sapma	p
Granulocsit	31.6	92	78.20	12.91	19.7	74.9	58.09	11.57	<0.001
Lenfosit	0	32.2	3.82	50.04	6	42.1	17.36	7.92	<0.001
Monosit	0	6.1	1.36	1.21	1.6	9.6	3.53	1.33	<0.001
Normoblast	0	47	8.68	9.60	4	39	12.4	6.66	<0.001
Blast	0	9.6	1.56	2.44	0	3.7	0.18	0.67	<0.001

Tablo 2: MMR pozitif ve negatif hastaların CD45 SSC sonuçları

Parametre (%)	MMR pozitif (n=25)				MMR negatif (n=31)				
	Min	Max	Mean	Standart sapma	Min	Max	Mean	Standart sapma	p
Granulosit	26	71	59.06	10.45	19.7	74.9	57.3	12.50	0.77
Lenfosit	8	42.1	16.36	6.97	6	35.4	18.1	8.63	0.42
Monosit	2.1	9.6	3.6	1.61	1.6	6.4	3.46	1.07	0.66
Normoblast	4	19.8	11.4	4.35	4	39	13.2	8.03	0.77
Blast	0	1	0.04	0.2	0	3.7	0.28	0.86	0.27

■ Erişkin Akut Lösemiler

SS-44 Referans Numarası: 294

KRONİK MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ HASTALARIMIZDA ALLOJENİK NAKİL DENEYİMİMİZ

Ekin Kırcalı, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Kronik myelomonositik lösemi (KMML), hem myeloproliferatif neoplazilerin (MPN) hem de myelodisplastik sendromun (MDS) klinik ve patolojik özelliklerini gösteren malign hematopoetik bir bozukluktur. Çevre kanında monositoz ve sitopeniler, kemik iliğinde displazi, yapısal semptomlar ve/ veya splenomegaliyle kendini gösterir. Kronik lösemilerin en agresifi olup akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riski belirgindir (Tanıdan sonraki 3-5 yılda yaklaşık %15) [1].

Puanlama sistemlerine göre fit hastalarda, yüksek riskli hastalık ve donör adayı varlığında, semptoma bağlı kullanılan, tek başına hidroksiüre (HU) ya da hipometilleyici ilaçlar (HMA) yerine allojeneik kök hücre nakli (AKHN) uygun tedavi yöntemi olacaktır. Bu hastalarda kök hücre nakli için literatürde kesin bir yaş limiti, hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı gibi standartlar yoktur. Biz de bu çalışmada, KMML sebebiyle allojenik kök hücre nakli yapılmış olan hastalarımızın tedavilerini özetledik.

Gereç ve Yöntemler: 2003- 2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü'nde KMML nedeniyle allojenik nakil yapılan, 18 yaşında büyük 9 hastanın verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır. Veri toplamada hasta dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanılmıştır. Veriler SPSS version 21.0 ile işlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 9 hastanın ortanca yaşı 49' dur (34- 64). Hastaların 2' si kadın, 7' si erkektir. Hastaların 8' inde KMML-2, 1' inde KMML-1 vardır. KMML-1 hastasında tanıdan kök hücre nakline geçen süre 95,8 aydır ve bu hasta oldukça uzun süre tedavisiz izlenmiştir. Tüm hastalar nakilden önce HU ve HMA almışlardır. Tanıdan allojenik nakle kadar geçen süre ortanca 12,3 (3,- 95,8) aydır. Hastaların birinde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, 8' inde çevre kanı kullanılmıştır. Hastaların 5' inde miyeloablatif (BuCy, CyBu, TBF), 4' ünde azaltılmış yoğunluklu (FluBu, CyTBI) hazırlık rejimleri kullanılmıştır. Hastalara ortanca 5,2 (0,76- 9,79) x 106 / kg CD34 (+) kök hücre verilmiştir.

Allojenik nakille 1 hastada nakil ilişkili aplazik ölüm, 1 hastada engraftman yetmezliği, 3 hastada yanıtsızlık, 4 hastadaysa tam remisyon yanıtları alınmıştır. Bir hastada AKHN donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile birlikte yapılmıştır. Bir hastada 2 kez AKHN uygulanmıştır. Bir hastada naklin 3. ayında nüks görülmüştür. Hastaların 4' ü ilk 100 günden önce vefat ettiğinden akut GvHH verisi elde edilememiştir. Diğer GvHH verileri tablo 2' de özetlenmiştir. Hastaların 2' sinde CMV reaktive olmuştur.

Bu makalenin yazıldığı zaman itibariyle 8 hasta vefat etmiş olup ölüm sebepleri aplazi (1/ 9), enfeksiyonlar ve sepsis (3/ 9), primer greft yetmezliği (2/ 9), şiddetli GvHH (1/ 9), nüks hastalık (1/ 9) şeklindedir. Toplam sağkalım ortanca 18,3 (7- 29) aydır.

KMML zemininde AML tanısı aldıktan sonra AKHN' ye giden 3 hastanın verileri de aşağıdadır:

Akut lösemiye ilerleyen tüm hastalarda 3+7 ile remisyon indüksiyonu, yüksek doz ara-c ile pekiştirme tedavisi uygulanmıştır. Bu 3 hastadan biri tam remisyonda, biri ölçülebilir kalıntı hastalıklı remisyonda, biriyse aktif hastalıkta AKHN'ye alınmıştır. Hazırlık rejimleri CyBu, FluBu ve ThioFluBu' dur. Bu hastalardan biri naklin +47. gününde, remisyondayken ve tam kimerikken özkıyımla, biri 18. ayda nüksle vefat etmiştir. Son hasta hayatta olup hastalığı naklin +2.ayında nüks etmiştir. Bu hastalarda ortanca toplam sağkalım 10,3 ay olup akut lösemiye dönüşmeyen hastaların toplam sağkalımına kıyasla belirgin kısadır (p< 0,05). Hayatta olan hastada şu ana kadar akut GvHH bulgusu yoktur, vefat eden hastalarda da GvHH görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: LÖSEMİ, Kronik

Kaynaklar

1. Patnaik, M.M. and A. Tefferi, Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. American journal of hematology, 2020. 95(1): p. 97-115.
2. Mittal, P., et al., Allogeneic transplantation: a therapeutic option for myelofibrosis, chronic myelomonocytic leukemia and Philadelphia-negative/BCR-ABL-negative chronic myelogenous leukemia. Bone marrow transplantation, 2004. 33(10): p. 1005-1009.
3. Kerbauy, D.M., et al., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2005. 11(9): p. 713-720.
4. Elliott, M.A., et al., Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. Bone marrow transplantation, 2006. 37(11): p. 1003-1008.
5. Germing, U., A. Kündgen, and N. Gattermann, Risk assessment in chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Leukemia & lymphoma, 2004. 45(7): p. 1311-1318.
6. Schuler, E., et al., Refined medullary blast and white blood cell count based classification of chronic myelomonocytic leukemias. Leukemia research, 2014. 38(12): p. 1413-1419.

Tablo 1. Genel Özellikler (KMML)	
Kadın: Erkek	2: 7
	49 (34- 64)
Verici Türü	
Akraba Verici	6 (% 66,7)
Akraba Dışı Verici	3 (% 33,3)
HLA Uyumu	
10/ 10	5 (% 55,6)
9/ 10	4 (% 44,4)
Ortanca yaş (yıl)	
	5 (% 55,6)
	4 (% 44,4)
GvHH proflaksisi	
CsA+ MMF	3 (% 33,3)
CsA+ Mtx	6 (% 66,7)

Resim Açıklaması: Tablo 2. Sonuçlar

Tablo 2. Sonuçlar	
Nötrofil engraftmanı, ortanca (gün)	19 (14- 34)
Trombosit engraftmanı, ortanca (gün)	14 (10- 59)
GvHH	
Cilt	1
Cilt ve GİS	1
Cilt, GİS, karaciğer	1
Toplam sağkalım (ay)	18,3 (7- 29)

Resim Açıklaması: Tablo 3. Genel Özellikler (Akut lösemiye dönüşen hastalar)

Tablo 3. Genel Özellikler (Akut lösemiye dönüşen hastalar)	
Kadın: Erkek	1: 2
Ortanca yaş (yıl)	50 (34- 53)
Verici Türü	
Akraba Verici	2 (% 66,7)
Akraba Dışı Verici	1 (% 33,3)
HLA Uyumu	
10/ 10	3 (% 100)
Hazırlık Rejimi	
Miyeloablatif	2 (% 66,7)
İndirgenmiş yoğunluklu	1 (% 33,3)
GvHH proflaksisi	
CsA+ Mtx	3 (% 100)

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

SS-45 Referans Numarası: 106

PERİFERİK KAYNAKLI KÖK HÜCRE VERİCİLERİNDE İNSAN GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRÜN GENOTOKSİSİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Hasan Fatih Çakmaklı[1], Hafize Gökçe[1], Esma Söylemez[2], Pervin Topçuoğlu[3], Zeliha Kayaaltı[4], Talia İleri[1]

[1]Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bd.
[2]Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümü
[3]Ankara Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bd.
[4]Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü

Dünyada yılda 50.000'den fazla hematopoetik kök hücre nakli (HKHT) yapılmaktadır. Otolog HKHT'lerin %99'unda, allojenik HKHT'lerin %72'sinde rhG-CSF, kök hücrelerin periferik kana mobilizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. rhG-CSF'in kısa dönem yan etkileri genellikle iyi tolere edilebilir. Uzun dönemli etkileri ile ilgili ise belirsizlikler bulunmaktadır. Uzun yıllardır rhG-CSF'in malinite sıklığını arttırdığı ile ilgili çekinceler vardır. Bu konuda yapılmış birçok klinik ve preklinik çalışmaya rağmen malin dönüşüme neden olup olmadığı günümüzde halen netleştirilememiştir. Bu durumun netleşmesi özellikle sağlıklı ve gönüllü olan allojenik periferik kan kaynaklı kök hücre vericileri (APK-HKHV) için büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, HKHT amacıyla rhG-CSF uygulanan APK-HKHV'lerde Mikronükleus ve Comet testleri kullanılarak ve prospektif olarak genotoksisite incelemeler yapıldı. APK-HKHV olarak 36 kişi, kontrol grubu olarak 16 cinsiyet-yaş uyumlu sağlıklı birey çalışmaya alındı. Vericiden rhG-CSF verilmeden önce, 5 günlük rhG-CSF verildikten sonra ve kök hücre toplanmasından 1 ay sonra kan örnekleri alınarak incelendi. Genotoksisite incelemelerine ek olarak periferik kanda CD34+ sayısı ve tam kan sayımı incelemeleri yapıldı. Genotoksisite testi ve tam kan sayımı sonuçları 26 vericide, CD34 sayımı üzerine etkili faktörler 34 vericide değerlendirildi.

Mikronükleus ve Comet incelemelerinden Comet uzunluğu, kuyruk uzunluğu, %DNA kuyruk ve kuyruk momenti sonucunda ilaca bağlı genotoksik etki lehine bulgu saptanmadı; Olive'in kuyruk momenti değerlerinde ise 1. ay takibinde bazale ve tedavinin 5. gününe göre istatistiksel anlamlı olarak artış saptandı (p=0,002 ve p=0,017). Nükleer bölünme indeksinin, 5 günlük rhG-CSF uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı (p<0,001) ve takiben 1. ayda eski değerlerinin üzerine çıktığı görüldü (p=0,004). Comet testi sonuçları kontrol grubunda verici grubunun bazal değerlerine göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Total mikronükleus değerlerinin ise çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,059). Periferik kandaki CD34 sayısının diğer değişkenler arasından sadece 5 günlük rhG-CSF uygulaması sonrasında bakılan beyaz küre sayısıyla istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde ve pozitif yönde korelasyon gösterdiği izlendi (Pearson R:0,495, p=0,004). Trombosit, nötrofil, monosit, bazofil ve eozinofil sayılarının rhG-CSF uygulamasıyla 5. günde bazale göre istatistiksel anlamlı şekilde arttığı ve 1. ay takibinde eski değerlerine düştüğü görüldü. Lenfosit sayılarının ise ilaç uygulaması sonrası artışı takiben 1. ay takibinde istatistiksel anlamlı şekilde bazal değerlerin de altına düştüğü görüldü.

Genotoksisite değerlendirmesinde kullanmış olduğumuz 3 ana incelemenin ikisinde (NBİ ve Olive'in kuyruk momenti) rhG-CSF'e bağlı genotoksik etki saptandı. Olguların izleminde NBİ değerlendirmesi ile 1. ayda bazal değerlere geri dönme elde edilebilmesine karşın, Olive'nin kuyruk momenti incelemesinde esas etkinin 1. ayda başladığı gözlendi. Mikronukleus testinde ise genotoksisite tespit edilemedi. Sonuç olarak elde edilen verilerde genotoksik etki geliştiğini destekleyici yönde sonuçlara ulaşılmakla birlikte bu çıkarım, uygulanan testler, hasarın gelişme zamanı ve hasarın devam süresi açısından homojenlik göstermemektedir. Bu konuda daha uzun süreyi kapsayan ve CD34 gibi daha homojen hücre gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Periferik Kan Kök Hücre Nakli, Comet testi, Genotoksisite, Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör, Mikronukleus Testi

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-46 Referans Numarası: 29

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TEK VE ÇİFT OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Ümit Yavuz Malkan[1], Haluk Demiroğlu[2], Yahya Büyükaşık[2], Ayşe Karataş[2], Elifcan Aladağ[2], Hakan Göker[2]

[1]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom (MM) ikinci en yaygın hematolojik malignitedir. Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli (OKN), MM'un klinik seyrini büyük ölçüde değiştirmiştir.MM hastalarının ortanca sağkalım süresi yeni ajanların yardımıyla 6-10 yıl arasında değişmektedir (1).Bazı yazarlar, MM hastalarının genel sağkalımının ikinci OKN ile uzadığını öne sürmüşlerdir (2).Diğer bazı yazarlar, tek OKN'nin sonuçlarının MM'da ikili OKN'den daha kötü olmadığını ileri sürmüşlerdir (3).Öte yandan, son zamanlarda ortaya çıkan yeni tedavi seçenekleri OKN prosedürünün rolü ve zamanlaması ile ilgili soruları gündeme getirmiştir (4).Biz bu çalışmada merkezimizdeki MM hastalarını analiz etmeyi ve tek veya çift OKN yapılan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışma geriye dönük olarak tasarlanmıştır. Hematoloji kliniğimizde 2003-2020 yılları arasında MM tanısı alan ve OKN uygulanan hastalar değerlendirildi.

Sonuçlar: İki gruptaki hastaların temel özellikleri, cinsiyet ve serum β-2 mikroglobulin düzeyi dışında benzerdi. OKN sonrası hastalık değerlendirmesinde,stabil veya ilerleyici hastalık, kısmi remisyon, çok iyi kısmi veya tam remisyon,tek ve çift OKN gruplarında sırasıyla 62/44/105 ve 8/4/5 idi,(p:0.22).Çift OKN uygulanan hastaların beşine ilk nakilden sonraki 1 yıl içinde ikinci OKN uygulandı. Birinci ve ikinci OKN arasındaki ortalama süre,çift OKN hastalarında 1322(414-4242) gündü. Tek ve çift nakledilen grupların genel sağ kalım süresi,sırasıyla 4011±266 güne karşılık 3526±326 gün idi,(p:0.33). Tek OKN grubunda tedavi ilişkili mortalite nedeniyle sadece 4 hasta ölürken, çift OKN grubunda hiç hasta ölmedi. Tek ve çift OKN uygulanan grupların ilerlemesiz sağ kalım süreleri sırasıyla 2344±228 güne göre 685±120 gün idi,(p:0.22).Çift OKN hastalarının genel sağ kalım ile ilişkili faktörleri analiz edildi. Tek değişkenli analizde serum kalsiyum düzeyleri ve IgA tip M proteininin çift OKN hastalarının genel sağ kalım süresi ile ilişkili olduğu bulundu(sırasıyla p: 0.09 ve p: 0.06); ancak bu ilişki çok değişkenli analizde bulunmadı.Tek değişkenli analizde serum ürik asit düzeyleri ve beta-2 mikroglobulinin,çift OKN hastalarının ilerlemesiz sağ kalım ile ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla p: 0.04 ve p: 0.07);ancak bu ilişki çok değişkenli analizde bulunmadı.

Tartışma: 2003 yılında yapılan bir çalışmada, çift OKN'nin tek OKN'ne kıyasla olaysız sağ kalım (36 vs 25 ay; p:0.03) ve genel sağ kalım (58 vs 48 ay;p:0.01) yönünden üstün olduğu gösterilmiştir(5).Diğer bir çalışmada tandem OKN'nin tek OKN'ye göre tam remisyon oranları (%47 vs %33) ve olaysız sağ kalım (35 vs 23 ay; p:0.001) yönünden daha üstün olduğu ancak genel sağ kalım sürelerinde fark olmadığı gösterilmiştir(6).

1803 hastayı içeren altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, çift OKN'nin MM hastaları için genel sağ kalımda fark olmadan daha yüksek tedavi yanıt oranları sağladığı ancak tedaviye bağlı mortalitede artışa yol açtığı bulunmuştur (7). 758 hastayla yapılan bir başka çalışmada çift OKN ile tek OKN'nin benzer ilerlemesiz ve genel sağ kalım süreleri sağladığı bildirilmiştir(8).

Biz bu çalışmada MM hastalarında ilerlemesiz ve genel sağ kalım ile tam yanıt oranları açısından çift OKN'nin ek fayda sağlamadığı gösterdik. Çift OKN uygulanan grubumuzun ISS evresi tek OKN grubuna kıyasla daha düşüktü. Literatüre uygun olarak, çalışmamız çift OKN'nin standart risk MM'de yararlı olmayabileceğini göstermektedir. Bu çalışma,MM hastalarında çift OKN tedavi seçeneğinin, özellikle yeni MM ilaçları çağında, etkili olmayabileceğine işaret etmektedir.Çalışmamızın temel kısıtlamaları, çalışmaya alınan görece az sayıda hasta ve çalışmanın geriye dönük tasarımıdır.Sonuç olarak,özellikle yüksek riskli MM'de çift OKN'nin rolünü açıklığa kavuşturmak için ileriye dönük daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çift otolog kök hücre nakli; multiple myelom

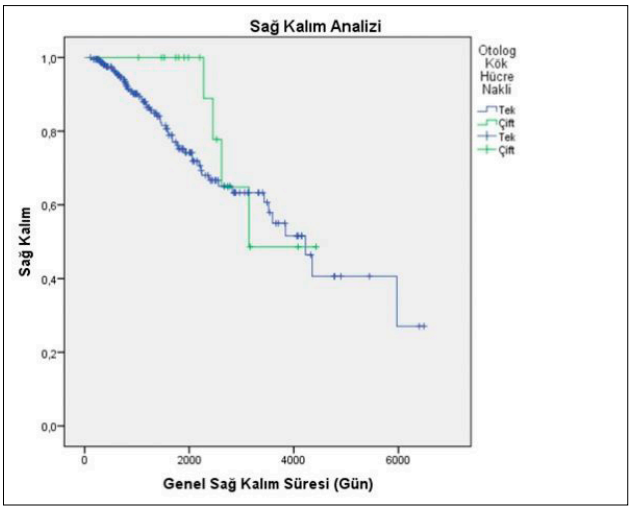
Kaynaklar

1. Larocca A, et al. Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma. Oncotarget. 2017;8:60656-60672.
2. Elice F, et al. Prolonged overall survival with second on-demand autologous transplant in multiple myeloma. Am J Hematol. 2006;81:426-431.
3. Mai EK, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. Br J Haematol. 2016;173:731-741.
4. Mina R, et al. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? Cancer. 2019;125:2534-2543.
5. Attal M, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003;349:2495-2502.
6. Cavo M, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007;25:2434-2441.
7. Kumar A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2009;101:100-106.
8. Stadtmauer EA, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol. 2019;37:589-597.

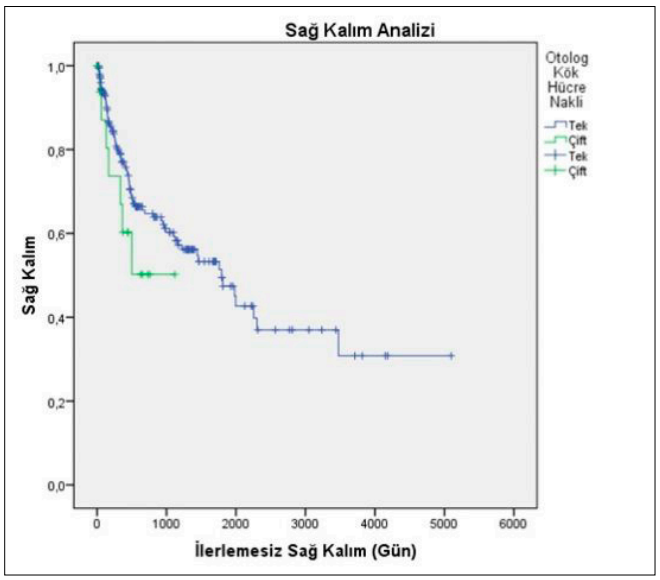
Tablo 1. Temel Özellikler

Parametreler	Tek OKN (N:211)	Çift OKN (N:17)	P
Yaş (Yıl)	55 (34-76)	54 (42-65)	0.56
Cinsiyet (K/E)	91/120	3/14	**0.04**
M protein tipi (IgA/IgG/Hafif Zincir Hastalığı/IgD/IgE/Non-sekretuvar)	39/114/50/4/1/3	3/9/5/0/0/0	0.97
OKN Öncesi Hastalık (SD or PD/ PR / VGPR or CR)	20/122/69	4/7/6	0.16
OKN Sonrası Hastalık (SD or PD/ PR / VGPR or CR)	62/44/105	8/4/5	0.22
Serum M protein (mg/dl)	3140 (26-72700)	3940 (1000-17100)	0.97
Ex/Sağ	51/160	4/13	0.95
ISS (I/II/III)	80/52/47	11/6/0	**0.05**
Tanıda kemik lezyonu (H/E)	69/142	3/14	0.19
β2-mikroglobulin (mg/l)	4.91	2.88	**<0.001**
Serum vitamin D (ng/ml)	18.8 (5.0-78.4)	19.8 (9.1-39.0)	0.87
Serum hemoglobin (gr/dl)	11.2 (3.0-16.6)	11.3 (6.1-14.2)	0.99
Sedimentasyon (mm/hr)	55 (2-144)	53.5 (2-147)	0.88
Serum kalsiyum (mg/dl)	9.5 (6.8-18.4)	9.6 (5.8-13.6)	0.82
Serum ürik asit (mg/dl)	5.9 (2.3-17.2)	5.0 (2.1-14.6)	0.19
Serum kreatinin (mg/dl)	0.98 (0.40-13.81)	0.92 (0.72-2.64)	0.31
Serum albumin (mg/dl)	3.9 (2.3-5.0)	3.9 (2.3-4.8)	0.78

Resim 1. Hastaların Temel Özellikleri



Resim 2. Genel Sağ Kalım



Resim 3. İlerlemesiz Sağ Kalım

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-47 Referans Numarası: 44

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SÜRESİNCE GELİŞEN CİDDİ KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR; HANGİ FAKTÖRLER PREDİKTÖRDÜR?

Hava Üsküdar Teke[1], Deniz Teke[2], Cengiz Bal[3], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği
[3]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

Amaç: Kardiyak toksisite, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) için en önemli sınırlayıcı faktörlerden biridir. HKHN hastalarında pre-transplant kardiyolojik değerlendirmenin kardiyak komplikasyonları öngörmedeki yararlılığı halen tartışmalıdır. Bu çalışmada amacımız, HKHN sonrası gelişen hayatı tehdit edici ve fatal kardiyak komplikasyon insidansını saptamak ve kardiyak komplikasyon gelişimine etkili olan faktörleri belirlemektir.

Materyal ve Metod: Ocak 2014-Ocak 2020 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversite Tıp Fakültesi kemik iliği nakil ünitesinde, HKHN yapılan 218 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta sonuçlarına hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden, retrospektif olarak ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, daha önceye ait kardiyak hastalık öyküsü, kök hücre nakli öncesi serum ferritin düzeyleri, kök hücre nakil türü, nakil öncesi standart 12-lead elektrokardiogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, kümülatif antrasiklin dozları, mediastinal radyoterapi öyküsü, kardiyak tutulum varlığı, kök hücre nakli mobilizasyon rejimleri, hazırlama rejimleri ve kardiyak komplikasyon varlığı kaydedildi.

Bulgular: HKHN yapılan 218 hastanın %56'sı (n=122) erkek, hastaların ortanca yaşları 55 (47-63) yıl idi. Hastaların 85.3%'üne (n=186) otolog HKHN, 14.7%'sine (n=32) allojeneik HKHN yapılmıştı. En sık kullanılan üç hazırlama rejimi melphalan (n=126,57.8%), carmustine+etoposide+cyt arabine+melphalan (BEAM) (n=41,18.8%), busulfan+siklofosfamid (Bu/Cy) (n=32, 14.7%) idi. Sekiz hastada (3.6%) HKHN sonrası ilk 28 günde grade III-IV ciddi kardiyak komplikasyon gelişti. HKHN öncesi değerlendirilen EKG'de ST-T değişiklikleri olan hastalarda kardiyak komplikasyon gelişimi daha sık idi (ki-kare, p=0.019). EKO'da değerlendirilen PAB basıncı kardiyak komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek saptandı (30.5 vs 28.5, p=0.029). PAB değeri ≤ 25 olanlar ile >25 olan hastalar karşılaştırıldığında PAB>25 mmHg olanlarda kardiyak komplikasyon daha sık saptandı (ki-kare, p=0.031). EF değeri açısından hastalar EF<%55 ve EF≥%55 olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında kardiyak komplikasyon gelişimi açısından fark saptanmadı (p>0.05). Hazırlama rejimleri içerisinde melphalan kullananlarda kardiyak toksisite daha sık saptandı (p=0.040). Sonuç: Transplant öncesi dönemde değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu HKHN hastalarında kardiyak toksisiteyi öngörmek için yeterli değildir. Pre-transplant kardiyak değerlendirme için EF dışında EKG ve EKO'da PAB mutlaka dikkatlice değerlendirilmelidir. EKG'deki ST segment ve T-dalga değişiklikleri, EKO'da değerlendirilen PAB, özellikle de PAB değeri >25 mmHg olması ve hazırlık rejimi olarak melpahalan kullanımı HKHN sonrası gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar açısından en önemli risk faktörleridir.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre tansplantasyonu, ciddi kardiyak komplikasyon

Kaynaklar

1. Bearman SI, Petersen FB, Schor RA, Denney JD, Fisher LD, Appelbaum FR, Buckner CD Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: risk for cardiac toxicity. Bone Marrow Transplant. 1990 Mar;5(3):173-7.
2. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, Göller V, Clausen M, Bunjes D, Wiesneth M, Novotny J, Kochs M. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. J Clin Oncol. 1994 May;12(5):998-1004.
3. B Cazin, N C Gorin, J P Laporte, B Gallet, L Douay, M Lopez, A Najman, G Duhamel. Cardiac Complications After Bone Marrow Transplantation. A Report on a Series of 63 Consecutive Transplantations Cancer. 1986 May 15;57(10):2061-9.
4. M J Styler 1, D L Topolsky, P A Crilley, V Covalesky, R Bryan, S Bulova, I Brodsky. Transient High Grade Heart Block Following Autologous Bone Marrow Infusion. Bone Marrow Transplant. 1992 Nov;10(5):435-8.
5. T Murdych 1, D J Weisdorf. Serious Cardiac Complications During Bone Marrow Transplantation at the University of Minnesota, 1977-1997. Bone Marrow Transplant. 2001 Aug;28(3):283-7.
6. Sakata-Yanagimoto M, Kanda Y, Nakagawa M, Asano-Mori Y, Kandabashi K, Izutsu K, Imai Y, Hangaishi A, Kurokawa M, Tsujino S, Ogawa S, Chiba S, Motokura T, Hirai H. Predictors for severe cardiac complications after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004 May;33(10):1043-7.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-48 Referans Numarası: 184

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VENO-OKLUZİV HASTALIK GELİŞEN PEDİATRİK OLGULARDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Ayşe Burcu Akıncı[1], Didem Atay[1], Fatma Demir Yenigürbüz[1], Arzu Akçay[1], Gülyüz Öztürk[1]

[1]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acıbadem Altunizade Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bd

Giriş ve Amaç: Hepatik Veno-Okluziv Hastalık (VOH); çocukluk çağında hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sırasında gelişip mortal seyredebilen, hepatomegali, sağ üst kadran ağrısı, sarılık ve asit ile karakterize ciddi bir komplikasyondur. Tedavisinde sıvı kısıtlaması yapılarak, standart olarak ursodeoksikolik asit ve defibrotid kullanılmaktadır. Son yıllarda plazmaferez de birçok hastalıkta destek ve hatta küratif tedavi yöntemi olarak kullanıma girmiştir. Bu çalışmanın amacı VOH tedavisinde plazmaferezin etkinliğini araştırmaktır.

Bireyler ve Yöntem: Bu çalışmaya, hastanemiz Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Ağustos 2014 ve Temmuz 2020 tarihleri arasında HKHN yapılan ve klinik ve laboratuar bulguları ile EBMT klavuzlarına göre VOH tanısı konulan hastalar alındı. Hastaların ciddiyet derecelendirmesi yine EBMT kriterlerine göre hafif, orta, ağır, çok ağır şeklinde yapıldı. Tüm hastalara standart olarak sıvı kısıtlaması yapılarak; diüretik, defibrotid ve ursodeoksikolik asit tedavileri uygulandı. Bu olgulardan terapötik plazmaferez işlemi uygulanmış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Merkezimizde yapılan aferez işlemlerinde Fresenius cihazı, replasman sıvısı olarak da TDP seçildi. Olguların tamamında 1.5 volüm ile işlem yapıldı.

Bulgular: Merkezimizde 70 hastaya VOH tanısı konuldu. Bu hastaların yaş ortalaması 88 ay olup, kız/erkek oranı 0.5'di. Hastaların 31'ine çok ağır, 21'ine ağır, 9'una orta, 9'una hafif VOH tanısı konuldu. Yetmiş hastadan 31'ine (%44.2) terapötik plazma değişimi yapıldı. Çok ağır VOH tanısı almış olan hastaların 21'ine (%67.7), ağır VOH tanısı alan hastaların 10'una (%47.6) plazmaferez işlemi yapıldı. Otuzbir hastaya toplam 228 seans terapötik plazmaferez işlemi uygulandı. Hasta başına ortalama 7.3 (1-46) seans plazmaferez işlemi yapıldı. Plazmaferez yapılan hastalarımıza ortalama tanı konulma süresi 13 gün, ortalama plazmaferez başlama süresi 15.3 gün olarak saptandı. Olguların hiçbirinde işlem ile ilgili ciddi bir yan etki görülmedi. Yirmiyedi hastanın uygulanmış olan tedaviler sonrasında VOH bulguları tamamen kayboldu. Ancak 4 kişi bu süreçte VOH ve eşlik eden diğer komplikasyonlar ve multiorgan yetmezliği ile beraber kaybedildi.

Sonuç ve Tartışma: VOH, genellikle daha önceden hasar görmüş bir karaciğerde, nakil öncesi hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları ile beraber sinusoidal endotelial hücre hasarı ve pro-inflamatuar sitokin salınımı olması ile başlamaktadır. Plazmaferez de; hastalıkların patogenezinde rol oynayan immünkomplekslerin, immünglobulinlerin, makromoleküllerin ve sitokinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan, gittikçe yaygınlaşan endikasyon listesine sahip bir tedavi yöntemidir. Tedavisi oldukça güç ve mortalitesi yüksek olan VOH için de ilk sıra tedaviler ile kontrol altına alınmayan olgularda çok gecikilmeden uygulamaya başlandığında görülen klinik faydalanım dikkat çekicidir.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, Veno-okluziv hastalık, Terapötik plazma değişimi

Kaynaklar

1.Mahadeo KM, Bajwa R, Abdel-azim H ve ark. Diagnosis, grading and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement. Lancet Haematol 2020;7-61-72

2.Corbacioglu S, Careras E, Ansari M, ve ark. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53:138-145

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-49 Referans Numarası: 233

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARIN ELEKTROMİYOGRAFİ (EMG) BULGULARI

Sevil Sadri, Hüseyin Saffet Beköz

Medipol Mega Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

Hematopoetik kök hücre nakli erişkin hematolojik malignitesi olan hastalarda giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan ve şifa sağlayan bir tedavi yöntemidir. Hastaya uygulanan yüksek doz kemoterapiden sonra kendisinin veya doku tipi uygun vericisinin kök hücrelerinin nakledilmesidir. Sağkalımı etkileyen bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, birçok komplikasyonu da beraberinde getirir.

Transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri graft-versus host hastalığıdır (GvHH). Ayrıca GvHH nörolojik komplikasyonların da önemli nedenlerinden birisidir ve erken tanısı konup tedavi edildiğinde, sağkalım üzerine etkisi büyüktür.

Amaç: Biz bu çalışmada nakil yapılan toplam 627 hastamızda nakil sonrası gelişen nörolojik semptomları ve yapılan EMG'lerin, hazırlık rejiminde ve GvHD profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile ilişkisi değerlendirildi.

Metod: Bu çalışmada 2014-2020 tarihler arasında Medipol Mega Üniversitesi hastanesinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış, >18 yaş, erişkin hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Nakil sonrası ilk 90 günde nöroloji semptomu olan hastaları nöroloji görüşü alınarak EMG çekilerek sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Nakil sonrası ilk 90 günde toplam 31 hastaya (21 erkek, %67.7) nörolojik semptomları ve fizik muayenesi doğrultusunda, nöroloji görüşü ile EMG çekildi. Semptom ve/veya bulgusu olan hastaların tanılarına göre dağılımı: akut lenfoblastik lösemi 7 (22.6), akut myeloblastik lösemi 7 (%22.6), multipl myelom 5 (%16.1), non-Hodgkin lenfoma 5 (%16.1), hodgkin lenfoma 4 (%12.9), testis kanseri 1 (%3.2), medulloblastom 1 (%3.2) ve primer myelofibroz 1 (%3.2) olarak saptandı. EMG yapılan hastaların nakil tipine göre dağılımı: otolog 15 (%48.8), tam uyumlu kardeş 8 (%25.8), tam uyumlu akraba dışı 6 (%19.4) ve haploidentik nakil 2 (%6.5) vakadır. EMG sonucuna göre tespit edilen nörolojik bozukluklar: polinöropati (n:9), guillain barre sendromu (n:3), radikülopati (n:4) ve diğer 15 vakanın EMG'si normal olarak değerlendirildi.

Hastaların hepsinden EMG çekilmeden önce nöroloji konsültasyonu istenerek nörolojik muayeneleri yapıldı. Nörolojik muayene bulguları 16 hastanın normal, 3 hastada parestezi, 7 hastada kas gücü kaybı, 4 hastada fasial paralizi, 1 hastada tremor saptandı. Hastaların komorbiditelerine bakıldığında %16.1 hipertansiyon, %16.2 diabetes mellitus ve 1 hastada hipotiroidi mevcuttu. Allojenik nakil yapılan GVHH profilaksisi olarak, 12 hasta (%38.7) siklosporin 4 (%12,9) mikofenolat mofetil kullanımı mevcuttu. Hastalar tanısına göre intravenöz immünoglobulin, gabapentin ve fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alınarak takiplere devam edildi. Değişkenler arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir.(p>0,05)

Tartışma: Günümüzde Hematopoetik kök hücre nakil (HKHN) sayılarında ve sağkalım oranlarında artış gözükmekte. Bu artışlar nakle bağlı komplikasyonların da artışını beraberinde getirmektedir. Nörolojik komplikasyonlar, transplantasyon ilişkili morbidite ve mortaliteyi arttırmaları nedeni ile önemlidir. Hazırlık rejiminde kullanılan ilaçlar (busulfan, tüm vücut ışınlanması vb) nörolojik komplikasyonların artışına sebep olmaktadır. HKHN'de GVHH profilaksisinde kalsinörin inhibitörleri olan siklosporin-A ve takrolimus sıklıkla kullanılmaktadır. En sık görülen nörolojik komplikasyonu tremordur. Bizim çalışmada da hasta sayısı az olması neden ile nörolojik komplikasyonlar değişkenler arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ancak sonuç olarak, nakil hastalarında nörolojik semptom ve bulgusu olan hastalar için nöroloji konsültasyonu yapılması ve ortak çerçevede takip edilmesi, hastaların takibi için önemlidir. EMG bu konuda vakaların tanı ve takibinde büyük yarar sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli,elektromiyografi, komplikasyon

Kaynaklar

1. Uckan D, Cetin M, Yigitkanlı İ, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant 2005; 35: 71-6. [CrossRef]

2. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 647-52. [CrossRef]

3. Weber C, Schaper J, Tibussek D, Adams O, Mackenzie CR, Dilloo D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following pediatric haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 253-9. [CrossRef]

4. Zhang XH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Han W, Chen YH, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. Clin Transplant 2013; 27: 80-9. [CrossRef]

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-50 Referans Numarası: 283

GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA ALFA- 1 ANTİTRİPSİN DENEYİMİMİZ

Derya Koyun, Ekin Kırcalı, Güldane Cengiz Seval, Atilla Uslu, Cemaleddin Öztürk, Hülya Yilmaz, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Muhit Özcan, Önder Arslan, Taner Demirer, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Beksaç, Günhan Gürman, Meltem Kurt Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Alfa- 1 antitripsin (AAT), serumda yüksek miktarda bulunan, dokuları proteolitik bozunmadan koruyan, proinflamatuar sitokinleri baskılayan, T lenfositleri düzenleyen bir proteaz inhibitörüdür. Allojeneik kök hücre naklinden (AKHN) sonra gelişen ve birinci basamak tedavi olan steroide yanıt vermeyen graft vs host hastalığında (GvHH), insan kaynaklı AAT yer almaya başlamıştır. Biz de, kendi merkezimizde uyguladığımız AAT tedavisi sonuçlarımızı paylaşmaktayız.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü'nde 2019 ve 2020 yıllarında tanı alıp tedavi edilmiş ve steroide yanıtsız akut GvHH nedeniyle AAT kullanan hastaların verileri, geriye yönelik olarak toplanmış ve analiz edilmiştir. Veri toplamada hastaların dosyaları ve üniversitenin elektronik sistemi olan Avicenna kullanılmıştır.

Bulgular: Merkezimizde allojeneik nakilden sonra steroide yanıtsız akut GvHH nedeniyle AAT kullanan 4 hastamız olmuştur. Hastaların hepsine AAT haftada 2 gün, 60 mg/ kg/ gün dozunda uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi boyunca serum AAT etkinlikleri takip edilmiştir. Yanıt değerlendirmede, 28. gündeki barsak yanıtı, dışkının normal kıvam alması, ağızdan beslenebilme ve yeterli kalori alımı baz alınmıştır.

Hastaların 4' ünde de gastrointestinal sistem (GİS) GvHH endoskopik biyopsiyle doğrulanmıştır. Hiçbir hastada AAT' ye bağlı ciddi yan etki gözlenmemiştir. Hastaların tamamında tedavi öncesi AAT düzeyi normal (0,8- 2 g/ L) olup düzeyi düşük olan hastamız olmamıştır. Yani AAT eksikliği olup AAT tedavisinden sonra düzelen hastamız yoktur.

Tedavi alanlardan 3' ünde GvHH' ye tam yanıt alınmıştır. Yanıt alınamayan hasta, naklin 4. ayında siklosporin A ile posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) geçirmiş, bu nedenle tedavisi takrolimusla değiştirilmiş;

fakat bu tedaviyle de 5 ay sonra ikinci PRES atağı ve eşzamanlı trombotik mikroanjiopati (TMA) geçirmiş bir hastadır. Bu nedenle takrolimus da kesilerek hastada mikofenolat mofetil ve steroidle ilerlenmek zorunda kalınmıştır. Bu hastada AAT' ye yanıtsızlıkta immunsupresif tedavisinin kesilmek- değiştirilmek zorunda kalınmasının da payı olabilir.

Sonuç: Akut GvHH' de ilk basamakta kullanılan tedavi en etkin GvHH tedavisi olan steroidlerdir (metilprednizolon, prednizon). İkinci basamak tedavide de, birçok yeni ilaç klinik kullanıma girmiştir. Bu tedaviler seçilirken hastanın yaşı, GvHH' nin yeri ve şiddeti çok önemlidir. AAT, sadece proteaz inhibitörü değil, anti inflamatuar, immunmodulatuar ve antiproteolitiktir.

Steroide dirençli GvHH' de tedavi seçenekleri az olup, AAT iyi tolere edilen, etkin bir tedavi yöntemidir. Tedavi öncesi serum AAT düzeyi düşük olmayan hastalarda da etkili olabileceği bildirilmiştir. 4 hafta, haftada 2 gün, 60 mg/ kg/ gün tedavi bizim hasta serimizde yeterli olmuştur. En iyi tedavi süresi ve dozunun belirlenmesi için çok merkezli, prospektif çalışmalar faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: alfa 1 antitripsin, graft vs host hastalığı, gastrointestinal GvHH, steroide dirençli GvHH

Tablo 1. Demografik ve genel özellikler

Sayı	Yaş-Cinsiyet	Tanı	HLA	GİS GvHH derecesi (Glucksberg)	AAT kullanım süresi	Tedavi öncesi ortalama AAT düzeyi (g/ L)
1	24, erkek	Myelodisplastik sendrom	9/ 10	IV	4 hafta	1,51
2	47, erkek	Ph (+) B-ALL	9/ 10	IV	4 hafta	1,36
3	20, erkek	Diskeratozis konjenita	10/ 10	IV	4 hafta	1,73
4	28, kadın	Ph (+) B-ALL	haploidentik	IV	4 hafta	1,2

Tablo 2. AAT tedavi sonuçları

Sayı	AAT' den önceki tedaviler	Eşzamanlı Cilt GvHH	Tedavi sonu ortalama AAT düzeyi (g/ L)	AAT' ye yanıt
1	Ruksolitinib, steroid	+	2,09	+
2	Steroid	+	2,58	+
3	Ruksolitinib, steroid	+	2,09	-
4	Ruksolitinib, steroid	+	1,85	+

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-51 Referans Numarası: 174

ALLOJENEİK NAKİL YAPILAN HASTALARDA FEKAL KALPROTEKTİN VE GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Fatih Mehmet Doğan[1], Erman Akkuş[1], Güle Çınar[2], Derya Biriken[3], Devran Gerçeker[3], Zeynep Ceren Karahan[3], Alpay Azap[2], Meltem Kurt Yüksel[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: İntestinal inflamasyon belirteci olup inflamatuar barsak hastalıklarının ayrıcı tanısında kullanılan fekal kalprotektin (fk), gastrointestinal graft versus host hastalığında (GİS GVHH), az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada, merkezimizde allojeneik nakil (AHKHN) yapılan hastalarda fekal kalprotektinin GVHH hastalığı gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç-yöntem: 05/2019 ve 01/2020 tarihleri arasında merkezimizde AHKHN uygulanan otuz üç hastadan naklin 0. günü, 1. günü, 7. günü, 14. günü, 21. günü, 35. günü, 49. günü, 63. günü olmak üzere toplamda sekiz gayta örneği toplandı. Nakil sonrası 100. güne kadar akut GİS GVHH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların gayta örneklerindeki kalprotektin düzeyleri karşılaştırıldı. GİS GVHH gelişim günü veya bir günü geçmemek üzere en yakın gündeki C-reaktif protein (CRP) düzeyleri de kaydedildi.

Bulgular: 33 hastanın 19'u (%57.5) erkek, 14'ü (42,5) kadın olup yaşları 22 ile 68 arasındaydı. Hastaların tanıları incelendiğinde 24'ü akut lösemi (%72,7), 3'ü (%9) kronik myeloproliferatif hastalık, 6'sı (%18,3) lenfoproliferatif hastalık idi. 33 hastanın 20'sinde (%60.6) GİS GVHH gelişmediği, 13'ünde (%39.4) GİS GVHH geliştiği saptandı. GİS GVHH gelişmeyen hastalarla gelişen hastaların 0.gün, 1.gün, 7.gün, 14.gün, 21.gün, 35.gün, 46.gün ve 63.gün fk değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05)(Tablo 1). Hastaların bazal fk değeri ile GİS GVHH geliştiği gündeki fk değeri arasında fark bulunmadı (p>0.05). GİS GVHH gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların 0.gün, 1.gün, 7.gün,14.gün,21.gün crp değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). GİS GVHH gelişen hastalarda ölçüm yapılan günlerde crp ile fk arasındaki korelasyon incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda fekal kalprotektin ile CRP ve GİS GVHH arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik nakil, graft versus host hastalığı, fekal kalprotektin

Tablo 1. GİS GVHH Gelişmeyen Hastalarla Gelişenlerin FK Değerlerinin Karşılaştırılması

	GİS GVHH YOK	GİS GVHH VAR	
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	p
Fk 0.GÜN	87.96(5.49-1316.9)	94.88(13.69-314.12)	0.790
Fk 1.GÜN	62.45(5.62-470.25)	90.86(4.21-5556)	0.329
Fk 7.GÜN	74.26(5.94-386.64)	95.68(16.15-1266.6)	0.531
Fk 14.GÜN	93.36(21.76-1791.6)	77.96 (34.75-435.48)	0.724
Fk 21.GÜN	78.59(10.52-269.5)	112.56(54.76-5391)	0.108
Fk 35.GÜN	73.24 (8.42-218.9)	179.6 (30.54-5560)	0.165
Fk 46.GÜN	143.82(21.03-420.7)	234.52(32.64-3935)	0.340
Fk 63.GÜN	127.59(20.58-4452)	80.04(29.72-5560)	0.604

Tablo 2. Gis GVHH Gelişen Hastalarda Ölçüm Yapılan Günlerde CRP ile Fk Arasındaki Korelasyon Değerlendirmesi

	r		p
CRP 0.gün	0.082	Fk 0.gün	0.811
CRP 1.gün	-0.069	Fk 1.gün	0.823
CRP 7.gün	0.544	Fk 7.gün	0.055
CRP 14.gün	0.324	Fk 14.gün	0.280
CRP 21.gün	0.025	Fk 21.gün	0.949
İlk 21.gün en yüksek CRP	0.233	Fk 21.gün	0.546

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-52 Referans Numarası: 103

ALLOJENEİK NAKİL YAPILAN HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Fatih Mehmet Doğan[1], Erman Akkuş[1], Güle Çınar[2], Derya Biriken[3], Devran Gerçeker[3], Zeynep Ceren Karahan[3], Alpay Azap[2], Meltem Kurt Yüksel[4]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda, antibiyotik kullanımının intestinal mikrobiyotayı değiştirdiği ve graft versus host hastalığının (GVHH) oluşumunu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde allojeneik nakil yapılan hastalarda, antibiyotik kullanımı ile graft versus host hastalığı ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: 03/2015 ve 01/2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. 190 hasta dahil edildi. Kullanılan antibiyotikler baskın özelliklerine göre aerobik etkililer, anaerobik etkililer ve glikopeptidler olarak üç gruba ayrıldı. Aerobik etkili antibiyotikler grubuna levofloksasin, siprofloksasin, amikasin, kolistin, amoksisilin, moksifloksasin; anaerobik etkililer grubuna piperasilin tazobaktam, meropenem, imipenem, metronidazol, tigesiklin, fosfomisin, linezolid; glikopeptit grubuna teikoplanin, vankomisin ve daptomisin dahil edildi. Antibiyotik grupları ile akut ve kronik GVHH özellikleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Beş yıllık takipte, 190 hastanın 122'sinde (%64.2) akut ve/veya kronik GVHH geliştiği saptanırken, 68 (%35,8) hastada GVHH gelişmediği saptandı. GVHH gelişen 122 hastanın 82 'sinde (%67.2) sadece akut, 30'unda (%24.6) akut ve kronik, 10'unda (%8.2) da sadece kronik GVHH geliştiği görüldü. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen hastaların aerobik, anaerobik ve glikopeptit grup antibiyotik kullanım oran ve günleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Kronik GVHH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların aerobik, anaerobik ve glikopeptit kullanma oranları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Antibiyotik kullanım günleri karşılaştırıldığında ise, kronik GVHH gelişen hastalarda anaerobik kullanma günleri (p<0.01) ve glikopeptit kullanma günleri (p<0.01), GVHH gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde fazla bulunurken; aerob kullanım günleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1). Kronik GVHH gelişiminde antibiyotiklerin kullanma günlerinin ROC analizi ve eşik değer sonuçları, anaerobik kullanma günü için en iyi kesim noktası 22.5 gün, glikopeptitler için en iyi kesim noktası 14.5 gün olarak tespit edildi. Kronik GVHH gelişimine etkili olabilecek bağımsız değişkenlerle oluşturulan logistik model sonucunda, sadece glikopeptit kullanma günü kronik GVHH gelişiminde anlamlı bulunup, glikopeptit kullanım gününün 14.5 günün üzerinde olması kronik GVHH gelişimi için etkili bir faktör olarak bulundu (p<0.001). Glikopeptit kullanım süresinin 14.5 günden fazla olmasının, kronik GVHH gelişme riskini 6.6 kat arttırdığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda kronik GVHH gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre anaerob ve glikopeptit antibiyotik kullanım süresinin daha uzun olduğu ve glikopeptit antibiyotiğin 14.5 günden uzun kullanılmasının kronik GVHH riskini 6.6 kat arttırdığı saptanmıştır. Antibiyotik tür ve kullanım süresi, GVHH oluşumunu etkileyebilir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik nakil, graft versus host hastalığı, antibiyotik

Tablo 1. Kronik GVHH Gelişen Hastalarla GVHH Gelişmeyenlerin Antibiyotik Kullanım Günlerinin Karşılaştırılması

	Kr. GVHH Gelişen (n=40)	*GVHH Gelişmeyen (n=68)*	
	Ortanca (Min-Maks)	*Ortanca (Min-Maks)*	*p*
Aerobik kullanma günü	26 (1-82)	22 (2-63)	0.095
Anaerobik kullanma günü	27 (1-90)	19 (1-52)	0.005
Glikopeptit kullanma günü	19 (1-70)	11 (1-35)	0.001

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

SS-53 Referans Numarası: 91

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA TROMBOPOETİN RESEPTÖR AGONİSTİ TEDAVİSİ VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ İLİŞKİSİ

Başak Bostankolu Değirmenci, Asena Dikyar, Lale Aydın Kaynar, Zübeyde Nur Özkurt, Zeynep Arzu Yeğin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası diyet, ilaçlar, otoimmun nedenler, enfeksiyonlar ve graft versus host hastalığı gibi birçok nedenden dolayı kemik iliği yetmezliği ve eşlik eden trombositopeni görülebilmektedir (1). Temelde mikroçevre ile ilişkili olan bu sorunların tedavisinde trombopoetin reseptör agonistlerinin (TRA) kullanımı önerilmektedir (2,3). Bu çalışmada, AKHN sonrası TRA kullanımı ile kemik iliği fibrozisi arasındaki olası ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen toplam 14 hastanın [ortanca yaş: 55(23-73) yıl; erkek/kadın: 8/6] dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastalara AKHN sonrası ortanca 182. günde (84-405) TRA tedavisi başlandı ve tedaviye 135(35-312) gün süreyle devam edildi. Uygulanan en yüksek TRA dozu 5 hastada 50 mg, 9 hastada 75 mg idi. Tedavi öncesinde bazal platelet sayısı 14(3-91)x10^9/mL idi. Tedavi süresince ulaşılan en yüksek platelet sayısı 72.5(7-265)x10^9/mL olarak hesaplandı. Tedavi başlangıcından itibaren platelet sayısı >50x10^9/mL oluncaya kadar geçen süre 48(6-95) gündü. Dokuz hasta (%64.3) tümüyle transfüzyon bağımsız hale gelirken, 5 hastada (%35.7) transfüzyon bağımlılığı devam etti. Hastaların tedavinin başlangıcından itibaren 42(1-85) gün sonra transfüzyon bağımsız hale geldikleri görüldü. Toplam 10 hasta TRA tedavisi sonrası kemik iliği fibrozisi açısından değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası kemik iliği hücresellik oranları sırasıyla %30(5-95) ve %40(15-50) idi. Tedavi öncesinde 8 hastada kemik iliğinde megakaryosit sayısı azalmış saptanırken, 6 hastada normal olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında 9 hastada megakaryosit sayısı normaldi. TRA tedavisi öncesinde 4 hastada kemik iliğinde ortanca 1(1-2) derece fibrozis saptanırken, tedavi sonrası 8 hastada 1.5(1-2) derece fibrozis saptandı. Bu hastaların 5'i tedavi öncesinde kemik iliği fibrozisi olmayan hastalardı. Hastaların birinde tedavi sonrası ilerleyici fibrozis gelişti. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç: Sınırlı sayıda olgu üzerinde yapılan geriye dönük bu ön-raporda, AKHN sonrası uygulanan TRA tedavisinin trombosit sayısı üzerine olumlu etkisinin olduğu, ancak kemik iliği fibrozisi gelişimi veya ilerleyişi üzerine olumsuz etkisinin olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda, ilacın uzun dönem etkilerini irdeleyen ve ilaç kesildikten sonra fibrozisin geri dönüşümlülüğünü değerlendiren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli Trombositopeni Trombopoetin reseptör agonisti Kemik iliği fibrozisi

Kaynaklar

1. Rivera, D., et al. "Usefulness of eltrombopag for treating thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation." Bone marrow transplantation 54.5 (2019): 757-761.
2. Dyba, J., et al. "Eltrombopag after allogeneic haematopoietic cell transplantation in a case of poor graft function and systematic review of the literature." Transfusion Medicine 26.3 (2016): 202-207.
3. Tanaka, Takashi, et al. "Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation." Biology of Blood and Marrow Transplantation 22.5 (2016): 919-924.

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	55(23-73)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n(%)]	8(57.1)/6(42.9)
Tanı [n(%)] Akut myeloid lösemi Akut lenfoblastik lösemi Kronik myeloid lösemi, blastik faz Hodgkin dışı lenfoma	7(50) 5(35.8) 1(7.1) 1(7.1)
Nakil öncesi hastalık durumu [n(%)] Tam yanıt (I) Tam yanıt (II) Kısmi yanıt İlerleyici hastalık	7(50) 3(21.4) 2(14.3) 2(14.3)
Nakil öncesi HCT-CI [ortanca(aralık)]	0(0-5)
Nakil öncesi EBMT skoru [ortanca(aralık)]	3(1-5)
Donör durumu [n(%)] HLA tam uyumlu kardeş HLA tam uyumlu akraba-dışı HLA uyumsuz akraba-dışı Haploidentik	8(57.2) 1(7.1) 3(21.4) 2(14.3)
Hazırlama rejimi [n(%)] Myeloablatif Azaltılmış yoğunluk	3(21.4) 11(78.6)
Nötrofil engrafman günü [ortanca(aralık)]	15(10-26)
Trombosit engrafman günü [ortanca(aralık)]	18(10-146)
Sitomegalovirüs reaktivasyonu [n(%)]	11(78.6)
Akut GvHH [n(%)] Gün [ortanca(aralık)] Derece [ortanca(aralık)]	7(50) 79(21-134) 2(1-3)
Kronik GvHH [n(%)] Sınırlı [n(%)] Yaygın[n(%)]	2(14.3) 2(14.3) -
Kimerizm kaybı [n(%)]	1(7.1)
Radyoterapi öyküsü [n(%)]	2(14.3)
İzlem süresi (gün) [ortanca(aralık)]	383(142-563)
Mortalite oranı [n(%)] Relaps ilişkili Nakil ilişkili	5(35.7) 1(7.1) 4(28.6)

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-54 Referans Numarası: 289

AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TEDAVİSİNDE EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğrul Elverdi[1], Gözde Kurtuluş[2], Selin Küçükyurt[1], Figen Aydoğan[1], Ahmet Emre Eşkazan[1], Ayşe Salihoğlu[1], Şeniz Öngören[1], Nurgül Özgür Yurttaş[1], Abdülkadir Erçalışkan[1], Tuba Özkan Tekin[1], Umut Yılmaz[1], Zafer Başlar[1], Teoman Soysal[1], Muhlis Cem Ar[1]

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

Kortikosteroidler hem akut hem de kronik GvHH için standart başlangıç tedavisi olmaya devam ederken, ekstrakorporeal fotoferez (ECP) steroid dirençli, steroid bağımlı, steroid

intoleran akut ve kronik GvHH'li hastalar için ikinci basamak bir tedavi seçeneğidir.

Merkezimizde 2014-2020 yılları arasında akut veya kronik GvHH tanısı ile ECP yapılan 21 hasta dahil edildi. Demografik özellikleri, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, GvHH evreleri, aldıkları immünsupresif tedaviler, ECP süreleri, ECP yanıtları incelendi. ECP işlemi, aynı sistem içerisinde hem lökaferez hem de UVA ışınlaması yapılan in-line teknik (THERAKOS XTS) veya lökoferez ve ışınlama işlemlerinin ayrı cihazlarda uygulandığı off-line teknik (UVA-PIT) kullanılarak gerçekleştirildi. ECP; ilk 4 hafta, haftalık aralıklarla ardışık iki günde (bir siklus) verildi, takiben kısmi yanıt elde edilmesi durumunda 4 hafta daha haftalık olarak ECP'ye devam edildi. Tam yanıt elde edilmesi durumunda ECP sıklığı 2 haftada bire düşürüldü, yanıta göre sıklığı düzenlendi. ECP'nin başlangıcında tüm hastalar, prednizon ve eşlik eden en az bir immunsupresif ajan ile immünsüpresif tedavi alıyordu. Akut GvHH'de modifiye Glucksberg kriterleri, kronik GvHH'de NIH skorlaması kullanıldı. ECP sonrası evrede en az 1 derece azalma olması yanıt olarak kabul edildi.

Yirmi bir hasta dahil edildi. On hastaya akut GvHH, 10 hastaya kronik GvHH, 2 hastaya overlap sendromu nedeniyle ECP uygulandı(Bir hastaya hem akut hem overlap GvHH nedeniyle farklı zamanlarda ECP yapıldı). Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Akut GvHH'li olgulara en sık cilt tutulumu (%50, n: 5) nedeniyle ECP yapıldı ve akut GvHH nedeniyle ECP yapılan olguların %90'ında en az kısmi yanıt elde edildi. Akut GvHH tutulum bölgeleri, ECP yanıtları ve ECP seans sayıları ve kullanılan teknik Tablo 2'de özetlendi. Kronik GvHH'li olgulara en sık cilt tutulumu (%50, n: 6), ikinci en sık akciğer tutulumu (%41, n: 5) nedeniyle ECP yapıldı. Bunlardan %41'inde en az kısmi yanıt, %33'ünde stabil hastalık, %25'inde progresyon izlendi. Kronik GvHH tutulum bölgeleri, ECP yanıtları ve ECP seans sayıları ve kullanılan teknik Tablo 3'de özetlendi.

Sikka semptomlarında düzelme olmamıştır ve göz problemleri ECP dahil diğer sistemik tedavilerden fayda görmemiştir. ECP ilişkili komplikasyon gözlenmedi. Takipte olguların %42'si (n: 9) hayatını kaybetti, bunlardan %55.5'u akut GvHH, %44.5'u kronik GvHH ile takipliydi.

Özellikle steroide dirençli akut GvHH'si olan hastalarda, tedaviye daha erken başlanması ve yoğunlaştırılmış haftalık ECP programı, daha iyi yanıt oranlarıyla ilişkilidir. Kronik GvHH'de yanıt kriterleri NIH kriterlerine rağmen sıkıntılıdır. Overlap olan vakalarda akut kriterleri kullanılabiliyorken özellikle sklerotik deri GvHH'de skorlama değerlendiren kişiye göre çok fazla değişkenlik göstermektedir. Ek İST ihtiyacı olmaması, steroidi bırakabilme ve hasta beyanı önemli kriterler arasında kabul edilmektedir. Hızlı başlayan akciğer GvHH'de (BOS-BOOP) de akut GvHH'de olduğu gibi hızlı ve sık aralıklı uygulama daha etkin oluyorken; diğer kronik GvHH türlerinde daha az sıklık yeterli gibi görünmektedir.

Ek İST kullanımı tek başına ECP'nin başarılı sonuçlardaki etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırdı. Ama ECP'nin planlanandan erken kesildiği vakalarda GvHH nüksünü engelledi. Literatürde belirtilenin aksine hiç bir hastanın sikka semptomlarında düzelme olmadı ve göz problemleri ECP dahil diğer sistemik tedavilerden fayda görmedi. Randomize olmaması, standart ECP uygulaması olmaması ve ek İST kullanılmış olması bu retrospektif gözlemsel çalışmanın zayıf yönleridir. Ama akut visseral GvHH'deki yüksek başarı oranı ve orta-ağır akciğer GvHH'de görülen başarı oranları ümit vericidir ve ECP'nin tek veya kombine tedavilerdeki üstünlüğünü gösterir niteliktedir. Her iki ECP tekniği de benzer klinik etkinlik göstermektedir, teknik ve lojistik sebeplerden dolayı merkezimizde kapalı sistem ile açık sistem eş maliyetli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: allogeneik kök hücre nakli graft versus host hastalığı ekstrakorporeal fotoferez

Tablo 1. Akut ve Kronik GVHH Hasta Özellikleri

Hasta Sayısı	21
Cinsiyet	%71 erkek (n: 15) %29 kadın (n: 6)
Nakil sırasında yaş ortalaması	34 ± 13.8 (19 – 66)
Altta yatan hastalık	
Akut myeloid lösemi	8
Akut lenfoblastik lösemi	6
Myelodisplastik Sendrom	1
Hodgkin Lenfoma	3
Kronik myeloid lösemi	2
Aplastik anemi	1
Donör	
Akraba vs Akraba Dışı	19/2
HLA özdeş vs Tek HLA Antijen Uyumsuz	18/3
Akut GVHH	
Karaciğer	7
Cilt	12
GİS	4
Kronik GVHH	
Deri	12
Akciğer	8
Karaciğer	10
GIS	4
Göz	8
Diğer (fasya, böbrek)	2

Tablo 2. Akut GVHH ve ECP Tedavi Özellikleri

Akut GVHH	*ECP uygulanma nedeni*	*Yanıt durumu*	*ECP seans/sistem*
1) 30 yaş, erkek	Karaciğer / Cilt	Tam / Tam yanıt	25 / off-line
2) 46 yaş, erkek	Cilt	Tam yanıt	9 / off-line
3) 21 yaş, erkek	Cilt	Kısmi Yanıt	5 / off-line
4) 28 yaş, erkek	Cilt/ GIS	Kısmi / Tam Yanıt	38 / in-line
5) 27 yaş, erkek	Cilt	Kısmi Yanıt	23 / in-line
6) 28 yaş, kadın	GIS	Kısmi Yanıt	17 / in-line
7) 66 yaş, erkek	GIS	Progresyon	2 / in-line
8) 35 yaş, erkek	Karaciğer	Tam yanıt	11 / in-line
9) 20 yaş, kadın	Karaciğer	Tam yanıt	9 / in-line
10) 57 yaş, erkek	Karaciğer	Kısmi Yanıt	10 / in-line

Tablo 3. Kronik GVHH ve ECP Tedavi Özellikleri

Kronik GVHH	*ECP uygulanma nedeni*	*Yanıt durumu*	*ECP seans/sistem*
1) 19 yaş, erkek	Karaciğer	Tam yanıt	9 / off-line
2) 51 yaş, kadın	Akciğer	Stabil	16 / off-line
3) 25 yaş, erkek	Cilt	Stabil	15 / off-line
4) 28 yaş erkek	Karaciğer / akciğer	Tam / Kısmi yanıt	15 / in-line
5) 46 yaş, kadın	Karaciğer/ akciğer	Progresyon / Progresyon	5 / in-line
6) 21 yaş, erkek	Cilt	Stabil	20 / in-line
7) 28 yaş, erkek	Cilt	Kısmi yanıt	25 / in-line
8) 32 yaş, erkek	Böbrek	Kısmi yanıt	24 /in-line; 6 /off-line
9) 20 yaş, erkek	Cilt	Stabil	12 / in-line
10) 45 yaş, erkek	Akciğer	Progresyon	3 / in-line
11) 26 yaş, kadın	Cilt / Fasya	Progresyon / Progresyon	15 / in-line
12) 52 yaş, kadın	Cilt/ Akciğer	Stabil / Kısmi yanıt	14 / in-line

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

SS-55 Referans Numarası: 277

ERİTROSİT ANTİJENLERİNE KARŞI GELİŞEN ALLOANTİKORLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hülya Yılmaz[1], Hakan Ersoy[3], Yeşim Özer[4], Osman Fırat Duran[2], Alparslan Ceran[2], Pervin Topçuoğlu[1]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Serpil Akdağ Kan Merkezi
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Kan Merkezi

Giriş: Alloantikor, kendinden olmayan antijenlere karşı üretilmiş antikorlardır. Hastaların yaklaşık %3'ünde eritrosit antijenlerine karşı alloantikor gelişmektedir. Transfüzyon, gebelik ve nakil sonrası alloantijenlere maruz kalan bireyler antikor üretebilir. Bazı toplumlarda eritrosit antijenlerinin sıklığı bilinirken, alloantikor sıklığı bilinmemektedir. Çalışmada eritrosit antijenlerine karşı oluşan alloantikorların cinsiyet, gebelik ve önceki transfüzyolar ile ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, ayrıca toplumumuzda tespit edilen eritrosit antijenlerine karşı gelişmiş alloantikorların sıklığını ve tipini belirlemek amaçlamıştır.

Materyal ve Metod: Temmuz 2016 ile Haziran 2019 arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi'nde alloantikor tespit edilen, ayaktan ve yatarak tedavi gören hastalar (Hematolojik ve non-hematolojik maliniteler, cerrahi, kardiyoloji, göğüs hastalıkları,kadın doğum hastaları, pediatrik hastalar) bu çalışmaya dahil edildi. Talasemi major tanılı hastalar çalışmaya alınmamıştır. Serolojik inceleme, eritrosit antikorlarının tespiti için immünohematolojik tekniklerle yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 487 alloantikor pozitif hastanın, ortanca yaşı 53 (2-95), kadın erkek oranı 334/153 idi. Alloantikor öncesi transfüzyon öyküsü olguların %25'inde (n=122) vardı. Antikor tanımlanması sırasında kadınların %27'si gebe idi. Erkek olguların %28.7'sinde, kadınların ise %21.5'inde öncesinde transfüzyon öyküsü vardı. Olguların %35'inde (n=171) alloantikor tanımlanamadı, kalanlarda 20 eritrosit antijenine karşı alloantikor tespit edildi. En sık saptanan alloantikorlar; anti-D (%35), anti-E (%15),anti-K(%20.3), anti-c(%7.2), anti-M(%6.9), anti-C(%6.3), anti-Fya(%3.7), anti-Jka (%3.7) ve anti-Lea (%3.7) idi. Alloantikorların tipi ve cinsiyete göre dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma ve sonuç: Eritrosit antijenelerine karşı alloimmünizasyon transfüzyonlar, nakil ve gebelik ile uyarılabilir. Özellikle hematoloji hastaları ve çoklu transfüzyon almış cerrahi hastalarda tekrarlayan transfüzyonlara bağlı komplikasyonlara sebep olabilir ve kan bulunmasını zorlaştırabilir. Bu çalışmada, daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi toplumumuzda anti-D, anti-K ve anti-E en sık saptanan alloantikorlardı. Alloantikor taraması yapılarak kan merkezilerinde bir veri tabanı oluşturulabilir ve özellikle sık kan transfüzyonu ihtiyacı olan hematoloji hastalarında ürün seçimine katkıda bulunarak, transfüzyon reaksiyonlarını azaltabilir.

Anahtar kelimeler: alloantikor, transfüzyon, antikor tanımlama

Tablo 1. Alloantikorların tipi ve cinsiyete göre dağılımı

Alloantikor	Toplam (n)	Erkek(n)	Kadın (n)
anti-D	111	5	106
anti-E	49	15	34
anti-K	64	25	39
anti-c	23	9	14
anti-M	22	10	12
anti-C	20	7	13
anti-Fya	12	6	6
anti-Jka	12	5	7
anti-Lea	12	7	5
anti-e	8	5	3
anti-Kpa	6	3	3
anti-S	6	4	2
anti-Leb	5	2	3
anti-Cw	4	2	2
anti-Fyb	3	2	1
anti-Lua	3	1	2
anti-Lub	2	0	2
anti-Jkb	1	0	1
anti-s	1	1	0
anti-N	1	0	1
anti-k	1	0	1

Kaynaklar

1-Hoeltge, G. A., Domen, R., Rybicki, L. A., & Schaffer, P. A. (1995). Multiple red cell transfusions and alloimmunization: experience with 6996 antibodies detected in a total of 159 262 patients from 1985 to 1993. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 119(1), 42-45

2-Winters, J. L., Pineda, A. A., Gorden, L. D., Bryant, S. C., Melton III, L. J., Vamvakas, E. C., & Moore, S. B. (2001). RBC alloantibody specificity and antigen potency in Olmsted County, Minnesota. Transfusion, 41(11), 1413-1420.

3-Ahrens, N., Pruss, A., Kähne, A., Kiesewetter, H., & Salama, A. (2007). Coexistence of autoantibodies and alloantibodies to red blood cells due to blood transfusion. Transfusion, 47(5), 813-816.

4-Schonewille, H., Van De Watering, L. M., Loomans, D. S., & Brand, A. (2006). Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. Transfusion, 46(2), 250-256.

5-Torun, Y. A., Kaynar, L., Karakukcu, C., Yay, M., Ergul, A. B., Turanoglu, C., & Eser, B. (2017). Phenotype frequencies of blood group systems and alloantibodies to red blood cells in blood transfusion recipients in Kayseri (Turkey). Lea, 3, 1-61.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

SS-56 Referans Numarası: 182

İNTRAKRANİAL KANAMA GEÇİREN HEMOFİLİ HASTALARINDA GELİŞEN UZUN VE KISA DÖNEM KOMLİKASYONLAR

Melike Sezgin Evim[1], Canan Albayrak[2], Davut Albayrak[2], Emine Zengin[3], Nazan Sarper[3], Ebru Yılmaz[4], Ekrem Ünal[4], Adalet Meral Güneş[1], Gülnihal Özdemir[5], Hülya Üzel[6], Murat Söker[6], Funda Tayfun Küpesiz[7], Ayşenur Karabayır[8], Hüseyin Tokgöz[9], Barış Yılmaz[10], Sinan Akbayram[11], Burçak Tatlı Güneş[12], Burcu Belen[13], Can Acıpayam[14], Yusuf Ziya Aral[15], Serap Karaman[16], Ayşegül Ünüvar[16], Hale Ören[17]

[1]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[2]On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[3]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[5]Kanuni Sultan Süleyman E.a. Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[6]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[7]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[8]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[9]Konya Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[10]Marmara Üniversitesi Pendik Ea Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[11]Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[12]İzmir Tepecik Ea Hastanesi, Çocuk Hematoloji
[13]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[14]Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[15]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[16]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
[17]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji

Giriş: İlerleyen tanı ve tedavi imkanlarına rağmen intrakranial kanamalar (İKK) en çok korkulan ve ciddi komplikasyonlara neden olan kanama yeridir. Ülkemizde çocukluk döneminde İKK gelişen hastalarda komplikasyon sıklığını ve bunu ön görecek faktörleri bulmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çocuk Hematoloji merkezlerine mail atılarak, İKK geçiren hemofili A ve B hastaları için anket formu gönderildi. Hastanın tanısı, faktör düzeyi, tanı yaşı, İKK zamanı ve travma öyküsü, İKK sırasında yakınmalar, görüntüleme sonuçları, cerrahi gereksinimi, komplikasyonlar sorgulandı.

Sonuçlar: On yedi merkezden 62 hastanın bilgisine ulaşıldı. Hastaların dağılımı; 45 hemofili A, 17 hemofili B idi. Hastalarda 1' kız, 61'i erkek idi. Bu hastaların 29'unun ilk bulgusu İKK idi. Yenidoğan döneminde 10 hasta, daha ileri dönemde ise 19 hasta İKK ile tanı aldı.

Yenidoğan döneminde kanayan 10 hastanın, A/B dağılımı: 8/2 idi. Ağır hemofili A:6, orta hemofili A:2, orta hemofili B: 2 hasta idi. Dokuz hasta NVY, bir hasta C/S ile doğurtulmuştu. Yenidoğan döneminde İKK geçiren üç hastada aile öyküsü vardı. Ortalama kanama günü 5,7 ± 3,4 (1-11 gün) idi. Bulgular; nöbet geçirme (4), huzursuzluk (3), arrest gelişmesi (2), beslenememe-uykuya meyil (1) idi. Kanama yeri; subdural (5), intraparankimal (3), epidural (1), intraventriküler (1) idi. Altı hastada şift vardı ve yedi hastaya cerrahi uygulandı. İki hastada inhibitör gelişti. Nörolojik sekel oranı; 7/10 idi. Sekeller; epilepsi (2), epilepsi+MMR(1), CP/ağırMR(1), kaba motor geriliği (1), hidrosefali (1), sağ hemiparazi/MMR (1).

Yenidoğan dönemi dışında İKK geçiren 52 hastanın, 19'u İKK geçirene kadar tanısız iken, 33 hastanın tanısı biliniyordu. A/B oranı: 37/15 idi. Ağır hemofili A:31, orta hemofili A:3, ağır hemofili B: 12, orta hemofili B: 1 hasta idi. Tanısı olan 33 hastanın sadece 5'i İKK öncesi profilaksi alıyor. Hastaların ortanca kanama ayı 17 (1-236 ay) idi. Geliş yakınmaları; nöbet geçirme (14), bilinç kaybı (11), bulantı-kusma (6), taraf bulgusu (5), baş ağrısı (4), uykuya meyil (2), huzursuzluk (1), bulgu olmayan (3), belirtilmeyen (6) idi. Kanama yerleri; subdural (17), subdural+parankimal (5), epidural (9), epidural+parankim (3), parankimal (7), SAK (3), İVH (2), İVH, parankimal (2) idi, raporuna ulaşılamayan (4) hasta vardı. On bir hastada şift gelişmişti. Cerrahi 25 hastaya uygulandı. Komplikasyonlar; İki hasta kaybedildi, ikisi de daha önce tanısı olan hastalardı ve birinin daha önce inhibitörü vardı. İnhibitör 7 hastada akut, 1 hastada daha ileri dönemde (1.5 yıl sonra) gelişti, hepsi ağır Hemofili A idi. Nörolojik sekel: 12/50 hastada gelişti. Bunlar; epilepsi (9), bu dokuz hastanın birinde hafif hemiparezi, birinde parapleji, birinde hidrosefali, birinde de ilaveten MR mevcuttu, spasitisite (1), 6.sinir paralizisi (1), otizm (1) saptandı. Dokuz hastada kanama tekrar etti.

Nörolojik sekel gelişimine etki eden faktörler; Yenidoğan döneminde İKK gelişmiş olması (p=0,02) ve MR'da şift olması idi (p=0.02). Şift gelişenlerde daha fazla cerrahi uygulandığı ve cerrahi yapılan hastalara daha fazla eritrosit transfüzyonu yapıldığı saptandı. Cerrahi yapılıp yapılmaması ya da kanama ile cerrahi zamanlama arasında sekel açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Daha önce tanı almış Hemofili hastalarında etkili profilaksi, hasta uyumunun sağlanması, travma önlemleri konusunda hastaların eğitimi ile İKK gelişimi ve nörolojik komplikasyonlar azaltılabilir. Daha önce tanı almamış olan hastaların erken tanısı, klinik şüphe çok önemlidir. Yenidoğan döneminde komplikasyonlar diğer dönemlere göre daha sık görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Hemofili, İntrakranial Kanama, Çocuk

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

SS-57 Referans Numarası: 11

SEKSENBEŞ YAŞ VE ÜZERİNDEKİ İLERİ YAŞLI HASTALARDA KEMİK İLİĞİ DEĞERLENDİRİLMESİ: ENDİKASYONLAR, MORBİDİTE VE TANI

Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Eren Gündüz[1], Cengiz Bal[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

Amaç: Yaşlı nüfustaki artışla birlikte, yaşlı nüfusta görülen hematolojik ya da hematolojik dışı hastalıkların insidansında da bir artış gözlenmekte ve geriatrik hasta grubunda da kemik iliği aspirasyon ve biyopsi işlemi gerekli hale gelmektedir Çalışmamızın amacı, 85 yaş ve üzerindeki geriatrik hastalarda kemik iliği değerlendirme işleminin endikasyonlarını tanımlamak, morbiditesini ortaya koymak ve işlem sonucunda elde edilen tanıların ve uygulanan tedavi sonuçlarının özellikle geriatrik yaştaki hasta grubunda yapılmış az sayıdaki diğer çalışmalarla birlikte karşılaştırarak literatüre katkı sağlamaktır.

Materyal ve Metod: 2010-2020 yılları arasında Üniversite hastanesi hematoloji bölümünde takipleri ve Kİ aspirasyon/biyopsisi yapılmış olan 85 yaş ve üstü olan 114 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar hastanenin bilgi işlem servisinden Kİ aspirasyon ve biyopsi giriş kodları kullanılarak ve yaşları 85 yaş ve üzeri olacak şekilde tespit edildi. Hastaları demografik özellikleri, primer tanıları, komorbiditeleri, ayrıntılı hemogram sonuçları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), eritrosit indeksleri, C-reaktif protein (CRP), serum ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri, anormal serum biyokimya sonuçları, kemik iliği aspirasyon/biyopsi endikasyonları, sonuçları ve sonuçlarda saptanan hematolojik hastalık için kullanılan tedaviler, mortalite oranları ve nedenleri kaydedildi.

Bulgular: 114 hastanın %64.9'u (n=74) erkek, ortalama yaşları 86.3±1,7 (85-93) yıl idi. %83.3'ünde (n=95) en az bir tane komorbid hastalık mevcuttu. %93.9'unda (n=107) en az bir seride olmak üzere sitopeni mevcuttu. LDH düzeyine ulaşılabilen 99 hastanın %81.8'inde (n=81) LDH düzeyleri yüksek idi. Hiçbir hastada kemik iliği aspirasyon ve biyopsi işlemi sırasında ciddi bir komplikasyon gelişmedi. Kemik iliği aspirasyon/biyopsi endikasyonları ilk 3 sırada; %48.2'sinde (n=55) sitopeni, %18.4'ünde (n=21) anemi+eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, %15.8'inde (n=18) lökositoz+anemi+trombositopeni idi. Hastaların %85.9'unun (n=98) kemik iliği aspirasyon/biyopsi sonucu patolojik, %78.9'unda (n=90) ise hematolojik bir tanı saptandı. Hematolojik tanı saptanan 90 hastanın %88.8'inde (n=80) ise malign hematolojik bir tanı tespit edildi. En sık saptanan hematolojik maligniteler MDS, AML ve MM idi. Hematolojik tanı saptanan hastaların %96.6'i (n=87) hematolojik tanı için bir tedavi almış iken, tedavi alanların %41.3'ü (n=36) kemoterapi tedavisi almıştı. Kaplan-Meier kullanılarak yapılan analizde hemoglobin ve LDH düzeyleri mortalite üzerine etkili prognostik faktörler olarak saptandı. Multivariate Stepwise Cox regresyon analizine göre ise mortalite üzerine etkili prognostik faktörler; ürik asit (p= 0.018, HR= 1.134 95%CI: 1.022-1.258), laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri (p=0.092, HR= 1.001, 95%CI: 1.000-1.002) ve trombosit düzeyleri (p=0.007, HR= 1.000, 95%CI: 1.000-1.000) idi.

Tartışma ve Sonuç: 85 yaş ve üstü yaşlı hastalarda özellikle sitopeni ve açıklanamayan anemi ve ESH yüksekliği varlığında, tanı koyabilmek ve performans durumuna göre modifiye tedaviler verilerek yaşam süresini uzatmak için komplikasyon oranı %0.05 altında olan kemik iliği değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Bu hastalarda ürik asit, LDH ve trombosit

düzeyleri mortalite üzerine etkili bağımsız birer prognostik değişken olarak takipte yerini almalıdır.

Anahtar kelimeler: hematoloji, geriatri, kemik iliği değerlendirilmesi, sitopeni

Kaynaklar

Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardizations of bone marrow specimens and reports. Int Jnl Lab Hem 2008; 30:349-364.

Bain BJ. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy: a review of UK data for 2004. Haematologica. 2006;911293-1294.

Manion EM, Rosenthal NS. Bone marrow biopsies in patients 85 years or older. Am J Clin Pathol. 2008;130:832-835.

Gulati A, Mandal T, Kaushal V, Kaushik R, Thakur S. Bone Marrow Disease Profile in Geriatric Patients: An Institutional Experience. Indian J Hematol Blood Transfus. 2018;34:540-543.

Girodon F, Favre B, Carli PM, Nash N, Desbiolles N, Tatou E, et al. Minor dysplastic changes are frequently observed in the bone marrow aspirate in elderly patients without haematological disease.Clin Lab Haematol. 2001;23:297-300.

Bashawri LA. Bone marrow examination. Indications and diagnostic value. Saudi Med J. 2002;23:191-6.

Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. BMC Geriatr. 2008;8:1-8.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-58 Referans Numarası: 252

İLERİ YAŞTAKİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ NONHODGKİN LENFOMA HASTALARINDA PERFORMANS DEĞERLENDİRİLMESİNİN ETKİSİ

Sedanur Karaman Gülsaran, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Diffüz Büyük B Hücreli Non-Hodgkin Lenfoma (DBBHNHL) insidansı 65 yaş üzeri hastalarda 100.000 kişide 30 vaka olup, tüm toplum verilerinde DBBHNHL vakalarının üçte ikisini teşkil etmektedir. İleri yaş hastalarda genç hastalarda olduğu gibi standardize bir tedavi yaklaşımı önerilmemekte olup, diğer kanser türlerinde olduğu gibi bireyselleştirilmiş tedavi prensibi önerilmektedir.

Amaç ve Metodlar: Son 1 yıl içerisindeki 60 yaş üzeri DBBHNHL tanısı konulan 55 hastanın verisi incelenmiştir. Performans değerlendirmeye yönelik olarak ECOG, Karnofsky, CIRS-G skorları, hastalık parametreleri ve sağ kalım ile birlikte değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Yaş Ortalaması 71,87 yıl (60-92). 28 erkek 27 kadın (49,1%/50,9%). ECOG performans durumu 0-1-2 olan 22 hasta (40,0%), 3-4 olan 33 hasta (60%). 27 hastada B semptomu gözlendi (49,1%). 12 hastada bulky kitle izlendi (21,8%). 30 hastada ekstranodal tutulum tespit edildi (54,5%). 35 hastada LDH enzim yüksekliği izlendi (63,6%). Karnofsky performans skoru ortalama 70,55 %, CIRS-G skoru ortalama 7,58, R-IPI ortalama 2,91 NCCN-IPI ortalama 5,06 bulundu. Ortalama sağkalım 10,8 ay bulundu. 7 hastada tümör lizis gözlendiği (12,7%), 18 hastada febril nötropeni geliştiği (32,7%) izlendi.

ECOG ve Karnofsky performans skorları, NCCN IPI ve RIPI, tedavi süreci komplikasyonları (tümör lizis, febril nötropeni) ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak CIRS-G skoru yüksek olan hastalarda febril nötropeni gelişimi daha sık bulunmuştur (p=0,000). ECOG, Karnofsky ve CIRS-G skorları sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (p değerleri: 0,006, 0,04 ve 0,000)

Yorum: Tüm 60 yaş ve üzeri hastalar tedavinin başında ve takibeden her kurs arasında en az ECOG, Karnofsky ve CIRS-G ile değerlendirilmelidir. Tedavi komplikasyonlarını ön görmeye yönelik daha detaylı skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diffuse, Large B-Cell, Lymphoma

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, performans skorları ve hastalık seyri

Yaş Ortalaması (Yıl)		71,87 (60-92)
Cinsiyet (K/E)		27/28
B semptomu varlığı		27 (%49,1)
Bulky kitle varlığı		12 (21,8%)
Ekstranodal tutulum varlığı		30 (%54,5)
LDH yüksekliği varlığı		35 (%63,6)
ECOG performans skoru	0-1-2	22 (%40)
	3-4	33 (%60)
Karnofsky performans skoru		%70,55
CIRS-G skoru		7,58
R-IPI		2,91
NCCN-IPI		5,06
Sağ kalım (ortalama)		10,86 ay
Tümör lizis gelişimi		7 (%12,7)
Febril nötropeni gelişimi		18 (%32,7)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

SS-59 Referans Numarası: 27

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA HASTALARINDA KOMORBİDİTE, NUTRİSYON VE PERFORMANS DURUMUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Buğra Sağlam, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Pınar Akyol, Mesut Tığlıoğlu, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk

Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Bu çalışmanın amacı, beslenme durumu, komorbidite ve performans durumunun diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı olan olgulara etkisini araştırmaktır.

Metod: Bu retrospektif çalışmaya 2009-2018 yılları arasında SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğine başvurmuş ve DBBHL tanısı almış 112 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık ile ilişkili bulguları ve laboratuvar sonuçları kayıt altına alındı. Toplam sağ kalım (OS) ve hastalıksız sağ kalım (PFS) süreleri hesaplandı. Yaşa uyarlanmış charlson komorbidite indexi (CCI-A) komorbiteleri, albumin seviyesi nutrisyon durumu ve ECOG skoru performans durumunu değerlendirmek için kullanıldı.

Sonuç: Hastalara ait yaş ortalaması 62,63±15,16 (yıl) olduğu tespit edildi. 65 hastanın (%69,1) ECOG skorunun 0-1 aralığında olduğu, hastaların ortalama takip süresinin 25,24±25,11 (ay) olduğu, takip süresi sonunda 64 hastanın (%57,1) sağ olduğu gözlendi. 5 yıllık PFS ortancasının 13.2 ay ve 5 yıllık OS'nin %59,8 olduğu saptandı. CCI-A > 4 olanların PFS, 5 yıllık OS ve toplam sağkalım (OS) değerlerinin, CCI-A sınıfı ≤4 olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Yapılan Cox-Regresyon (Backward: LR yöntemi) analizi sonucunda ECOG ve albumin değerlerinin hem OS hem de PFS açısından bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur (p<0.05).

Tartışma: Bu çalışma CCI-A, ECOG ve beslenme durumunun DBBHL hastalarında bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermektedir. Bu hastaların tanı anındaki risk değerlendirmesi bu parametreleri içermelidir ve riskli görülen hastalar daha yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: lenfoma, dbbhl, komorbidite, charlson komorbidite indeksi, albumin, ecog

Kaynaklar

1- Coiffier, B., et al., CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, 2002. 346(4): p. 235-242.

2- Pasqualucci, L., The genetic basis of diffuse large B cell lymphoma. Current opinion in hematology, 2013. 20(4): p. 336.

3- Pasqualucci, L. and R. Dalla-Favera. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. in Seminars in hematology. 2015. Elsevier.

4- Ekström-Smedby, K., Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma–a review. Acta oncologica, 2006. 45(3): p. 258-271.

5- harlson, M.E., et al., A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of chronic diseases, 1987. 40(5): p. 373-383.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

SS-60 Referans Numarası: 293

MULTİPLE MYELOMLU HASTALARİMİZDA SARKOPENİNİN GENEL SAGKALİM UZERİNE ETKİSİ

Mahmut Bakır Koyuncu, Fatma Akbas, Eyup Nacı Tıftık

[1]*Mersin Üniversitesi, Hematoloji Bd*

Giris: Multiple myelomlu ozellikle yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olmasının bir nedeni de sarkopeni olabilir. Sarkopeni kas kaybı olarak tanımlanır ve birçok malignitede kötü bir prognostik değer olarak son çalışmalarda öne çıkmaktadır.

Sarkopeni ölçümü için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Son yillarda en çok kullanılan yöntemlerden biri de tomografide L3 vertebra hizasından psoas kas değerlendirmesidir. Bunun için Psoas index ve Hounsfield unit average calculation formulleri tanımlanmıştır. Literatürdeki birçok çalışmada erkeklerde 524 mm2/m2 kadınlarda 485 mm2/m2 psoas index sınırı sarkopeni olarak kabul edilmiştir (1)

Multipl miyelom prognozu ve sarkopeni ilişkisi ile ilgili literatürde yayın sayısı yok denecek kadar azdır. Bir çalışmada subkutan yağ dokusunun azlığı ile miyelomda kötü prognoz ilişkisi saptanmış olup aynı çalışmada sarkopeni ile ilişki saptanmamıştır (2).

Bu çalışmanın amacı; literatür bilgileri ışığında; Multipl Myelomlu hastalarda sarkopeni insidansını belirlemek, sarkopenisi olan hastalarda diğer gruba göre genel sağkalım açısından fark olup olmadığını saptamak, sarkopenik hastalarda kemoterapi toksisitesinin insidansının değişip değişmediğini değerlendirmektir.

Yontem: 01.01.2016 - 30.06.2019 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında Multipl Myelom nedeniyle tedavi ve takip edilen ve tani adinda PET/BT cekilip goruntu kayitlarina ulasilabilen toplma 71 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmistir. Yapılan arşiv taraması sonrasında hastaların demografik bilgilerini (yaş, cinsiyet), tedavi öncesi görüntüleme kayıtları, patoloji sonucu, tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri, hastaların kemoterapiye yanıt oranları, hastalıksız sağ kalım oranları, genel sağkalım oranları, tanı anındaki PET-BT ya da tomografide L3 vertebra hizasından alınan kesitlerdeki psoas kası değerlendirme parametreleri kayıt altına alınmistir. Hastaların kas kitleleri ile (sağ ve sol psoas kas alanı ve dansiteleri) sağkalım oranları, Kemoterapi ilişkili komplikasyon durumları, standart prognostik skorlamalar, progresyonsuz ve genel sağkalım oranları arasındaki ilişkiler istatistiki olarak değerlendirilmistir.

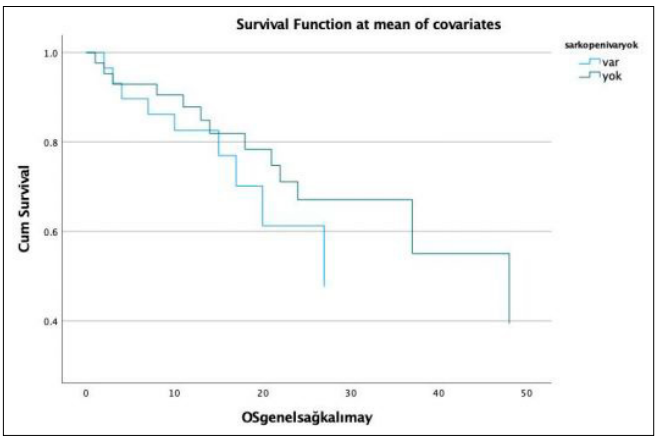
Sonuclar: Calismaya uygun ozellikteki toplam 71 hasta calismaya dahil edildi. Hastalarin median yasi 63 idi (min 37-max 83). Hastalarin 37 si (%44.9) erkekti. Hastalarin 22 si (%31) takipleri sirasinda hayatini kaybetti. Hastalarin 41 i (%57) takipleri sirasinda nuks etti. Hastalarin %26.8 sinde plazmositom da mevcuttu. Hastalarin 26 si (%36.6) tani aninda sarkopenikti. Hastalarimizin bazi BT olcum sonuclari ozeti Tablo-1 de izlenmektedir. Sarkopenik 26 hastanin 9'u (%34), sarkopenik olmayan 45 hastanin 13'u (%28) takipleri sirasinda kaybedilmistir (p=0.4). sarkopenik hastalarla olmayan hastalarin sagkalim egrileri tabloda goruldugu gibidir.

Anahtar kelimeler: myelom, sarkopeni, sagkalim

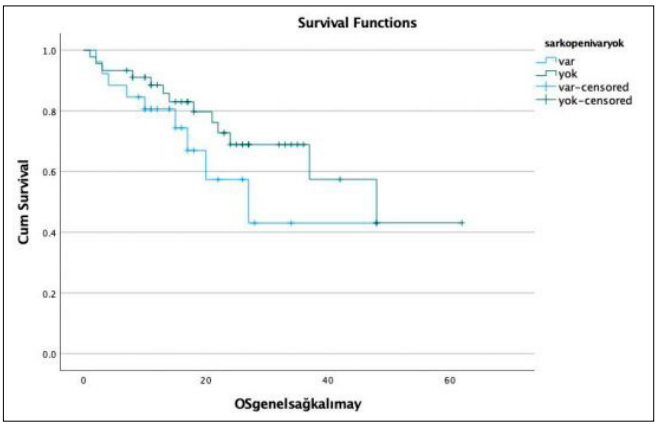
Kaynaklar

Prado C, Lieffers J, McCargar L, Reiman T, Sawyer M, Martin L et al (2008) Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol 9(7):629–635

Takeoka Y, Sakatoku K, Miura A, et al. Prognostic Effect of Low Subcutaneous Adipose Tissue on Survival Outcome in Patients With Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16(8):434-441.



Resim Açıklaması: tablo-3



46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

SANAL KONGRE

Bildiri Özetleri
Tartışmalı Poster Bildiriler

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

TP-01 Referans Numarası: 75

AĞIR APLASTİK ANEMİ TANILI HASTADA AĞIR COVİD-19 PNÖMONİSİ TEDAVİSİNDE İMMÜN PLAZMA DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Fehmi Hindilerden[1], İpek Yonal Hindilerden[2], Emine Gültürk[1], Aslı Yüksel Öztürkmen[1], Kadriye Kart Yaşar[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobioloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Giriş: Selim ve habis hematolojik hastalıkları olanlarda Covid-19 infeksiyonunun mortalitesi daha yüksek olup yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı daha fazladır. Aplastik anemi tanısıyla takipli ağır Covid-19 infeksiyonunda immünplazma tedavisi ile ilgili tecrübe sınırlıdır. Olgu: 68 yaşında bilinen hastalık öyküsü olmayan kadın Ocak 2020'de idiopatik ağır aplastik anemi tanısıyla siklosporin (CSa) ve at kaynaklı antitimositglobulin (ATGAM) uygulandı. 3 ay sonra yapılan değerlendirmede kısmı yanıt saptandı. CSa tedavisi altında Nisan 2020'de kuru öksürük ve ateş yakınmalarıyla başvurdu. Ateş 38°C, dakika solunum sayısı 20 ve oda havasında oksijen saturasyonu: %95 saptandı.. Toraks HRCT incelemesinde orta şiddetli Covid-19 ile uyumlu her iki akciğerde bazallerde ve periferal zonlarda belirgin düzensiz sınırlı buzlu cam dansiteleri saptandı (Resim 1). Nazofarinks sürüntü örneği Covid-19 PCR pozitif saptandı. Hasta kabulünde kan sayımında: Hgb 10 g/dL, total lökosit 1780/mm3, nötrofil 710/mm3, lenfosit: 890/mm3 ve trombosit 40,000/mm3 saptandı. Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinogen ve D-Dimer normal saptandı. Biokimya testlerinde CRP:72 mg/l (<0.5), prokalsitonin: 0.28 ng/ml (<0.5), ferritin: 1412 ug/L saptandı. Covid-19 pnömonisi tanısıyla hidroksikorokin ve azitromisin başlandı. Tedavinin 5.gününde hastada nefes darlığı yakınması oldu ve yatış sürecinde ateş yanıtı alınmadı. Dakika solunum sayısı 30 ve oda havasında oksijen saturasyonu: %88 saptandı. Kan sayımında lenfopeni derinleşti (lenfosit: 460/mm3). Biokimya testlerinde CRP:112 mg/l (<0.5), prokalsitonin: 1.85 ng/ml (<0.5), ferritin: 6412 ug/L ve IgG: 1310 mg/dl (700-1600 mg/dl) saptandı. İlerleyici Covid-19 pnömonisi zemininde solunum yetersizliği ve makrofaj aktivasyon sendromu düşünüldü. Yüksek akımlı oksijen tedavisi başlandı. Metilprednizolon 1 mg/kg/gün 7 gün uygulanması tasarlandı ve Tosilizumab 400 mg iki gün ardışık uygulandı. Tosiluzumab 72.saatinde ateş yanıtı elde edilemediğinden tek doz COVID-19 immün plazma ünitesi uygulandı. Takip eden 2 günde ateş sıklığı azalması üzerine 2. immün plazma ünitesi uygulandı. İmmünplazma tedavisinin 72.saati itibariyle hasta afebril oldu ve oksijen ihtiyacı ortadan kalktı. İmmünplazma tedavisinin 5.günü itibariyle CRP:8 mg/l ve Ferritin: 2020 ug/L saptandı. Yatışın 10 gününde evde izolasyon şartlarında takip edilmek üzere taburcu edildi. Tartışma: Covid-19 tedavisinde immün plazma tedavisinin etkinliğini kanıtlayan vaka kontrollü veri olmayıp immün plazma tedavisinin klinik ve radyolojik faydaları Wuhan'daki küçük olgu serilerine dayanmaktadır. Aplastik anemi seyrinde şiddetli Covid-19 gelişen hastamızda immünplazma tedavisi ile hastalık kontrolü sağlanmıştır. Altta yatan hematolojik hastalıklar ve kullanılan ilaçlara bağlı immünsupresyon, hematoloji pratiğinde Covid-19'un mortalitesini artırmaktadır. En doğru tedavi seçeneğinin tespit edilebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: ağır aplastik anemi, Covid-19, immün plazma tedavisi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-02 Referans Numarası: 137

AĞIR NÖTROPENİK HASTALARDA HAYATI TEHDİT EDEN ENFEKSİYONLARDA GRANÜLOSİT SÜSPANSİYONU KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Begüm Şirin Koç, Ülkü Miray Yıldırm, Funda Tekkeşin, Suar Çakı Kılıç

Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Granülosit transfüzyonu kemik iliğindeki miyeloid hipoplazinin zamanla düzelmesi beklenen ağır nötropenik (mutlak nötrofil sayısı <500/mm3) ve ateşli hastalarda, uygun antibiyoterapi ve diğer destek tedavilere yanıt vermeyen durumlarda yapılabilir. Dozu ve süresiyle ilgili genel kabul gören kriterler yoktur.

Hastanemiz çocuk kemik iliği nakil ünitesinin bir parçası olan terapötik aferez merkezimizde hayatı tehdit eden enfeksiyon bulguları olan ağır nötropenik hastalarımız için granülosit aferezi yapılabilmektedir. Haziran 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında yoğun bakım ihtiyacı olan sepsis tablosundaki 9 hastanın 11 febril nötropeni atağında toplamda 14 adet granülosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Bu hastaların primer tanıları akut lenfoblastik lösemi (n:3), nöroblastom (n:2), ağır aplastik anemi (n:1), akut miyeloid lösemi (n:2), relaps anaplastik büyük hücreli lenfoma (n:1) idi. Yaş aralığı 1.5-17 yıl arasında olup medyan yaş: 12'dir. Enfeksiyon odağı olarak sepsis/septik şok (n:10), tiflit (n:1), kateter enfeksiyonu (n:3) saptandı. Kültür üremelerinde K. pneumoniae (n:1), S. marcescens (n:1), E. coli (n:1), Staph. epidermidis (n:2), Strept. mitis (n:2) saptanmıştır. Granülosit transfüzyonu öncesi hastaların tam kan sayımındaki ortalama mutlak nötrofil sayısı: 53 mm^3 olup granülosit transfüzyonu sonrasında ortalama mutlak nötrofil sayısı: 786/mm^3 ye yükselmiştir. Granülosit transfüzyonu, febril nötropeni ataklarının ortalama 6. Gününde, %36 oranında da ateşin başladığı ilk üç günde kullanılmıştır. Klinik yanıt oranımız %90, mortalite oranımız %0.9'dur. Onbir febril nötropeni atağının 9 tanesinde (%82) tek bir granülosit transfüzyonu uygulaması yeterli olup hastaların yoğun bakım ihtiyacı ortadan kalkmış ve ateş kontrol altına alınmıştır. Bu hastalarda ikinci kez granülosit aferezi hazırlığına gerek kalmamıştır. Tek febril nötropeni atağında 4 kez granülosit süpansiyonu verilmiştir. Febril nötropenili hastalarımızda klinik olarak yoğun bakım ihtiyacı geliştiğinde granülosit donör hazırlığına başlanmıştır. Kendi merkezimizde granülosit süspansiyonu hazırlayabilmemiz ağır sepsis tablosundaki febril nötropenili hastalarımıza erken dönemde granülosit transfüzyonu yapabilme avantajı sağlamıştır. Literatürde gün aşırı 3 ya da 5 uygulama önerilmekte iken, hastalarımızda tek uygulamanın dahi çok etkili olmasında "hızlı ve kolay ulaşım" nedeniyle granülosit transfüzyon endikasyonunu erken koymamız olduğunu düşünmekteyiz. Ağır nötropenik ve ciddi sepsis tablosundaki hastalarda yoğun bakımda veya hematoloji servisinde granülosit süspansiyonu hazırlanması için klinisyenlerin aferez merkezleri ile erken dönemde iletişime geçmeleri donör hazırlığı için önem arzetmektedir. Aferez merkezimiz açıldığından itibaren bu yaklaşımımız sayesinde

son bir yıl içinde çocuk hematoloji-onkoloji kliniği olarak çocuk yoğun bakım ünitesinde enfeksiyon nedeniyle kaybettiğimiz sadece bir hastamız olmuştur. Tüm granülosit transfüzyonlarında premedikasyon uygulanmış olup, transfüzyon esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır. Sonuç olarak; uygun antimikrobiyal tedavi ve destek tedaviye rağmen kliniği giderek bozulan hastalarda erken dönemde granülosit transfüzyonu uygulamasının hastalığın şiddetini azaltıp, kliniği belirgin olarak düzelttiğini ve tekrarlayan granülosit transfüzyonlarına ihtiyacı azalttığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: nötropeni, granülosit, enfeksiyon, aferez

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

TP-03 Referans Numarası: 41

COVID-19 PANDEMİSİNDE YENİ PARAMETRE: TANI ANI LAKTATK DEHİDROGENAZ(LDH)/LENFOSİT ORANI

İstemi Serin[1], Nagehan Didem Sarı[2], Mehmet Hilmi Doğu[1], Sakine Damla Açıkel[3], Gülnihal Babur[3], Avni Ulusoy[4], Mediha İrem Onar[4], Emre Cem Gökçe[3], Oğuz Altunok[3], Feyza Yaylacı Mert[3], Ayşe Karakılıç[3], Muhammed Baltık[3], Begüm Güleşir[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: COVID-19 (Coronavirus Hastalığı-2019) 12,5 milyondan fazla insanı enfekte eden bir pandemik hastalıktır. Spesifik ve etkin bir tedavi olmaması sebebiyle, hastanın erken teşhisi ve optimal izolasyonu hayati öneme sahiptir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu bazlı (RT-PCR) analizlerin hastalığın teşhisinde yeterli duyarlılığa ulaşmadığını görmekteyiz. Çalışmamızda, önemli bir pandemi hastanesi olarak, kendi verilerimizi ortaya koymak ve tanı için yeni bir parametre geliştirmeyi amaçladık. Materyal ve

Metod: Mart 2020 ile Haziran 2020 arasında COVID-19 tanısı konan ve ev izolasyonuna alınan veya hastane yatışı ile takip edilen 2217 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, komorbiditeler, PCR sonuçları, ilk bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçları, laboratuvar değerleri, Laktat Dehidrojenaz (LDH) / Lenfosit oranı, başlangıç tedavileri ve son durumları kaydedildi. Çalışmanın temel amacı olan LDH / Lenfosit oranının tanısal duyarlılığı istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuçlar: Tanı amaçlı LDH / Lenfosit oranının etkinliğini test etmek için, daha duyarlı görülen BT sonuçları altın standart olarak kabul edildi. Eğri altındaki alan (EAA) 0.706 (p <0.001) olarak bulunmuştur (Duyarlılık: 76.4, özgüllük: 59.60). LDH / Lenfosit oranının sağkalım açısından değerlendirilmesi için EAA değeri 0.749 (p <0.001) (Duyarlılık: 70.59, özgüllük: 73.88) bulunmuştur. Tartışma ve Sonuç: Radyolojik bulgulara dayanan çalışmalar BT sonuçlarının daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. LDH / Lenfosit oranı, PCR yanlış negatifliği nedeniyle daha duyarlı olduğu saptanan ve altın standart yöntem olarak spesifik BT tutulumu kullanılarak tanı ve mortalite açısından analiz edildi. Tanı ve mortalite için cut-off değerleri olan 0.06 ve 0.21 elde edildi. Literatür açısından bulunan sonuçlar ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, LDH/Lenfosit Oranı, Tanı, Prognoz, Mortalite, Duyarlılık, Özgüllük

Kaynaklar

1. https://covid19.who.int
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020 Mar 13:e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Qingxian C, Fengjuan C,Tao W, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care 2020 May; dc200576. doi: 10.2337/dc20-0576.
5. Centers for Disease Control and Prevention. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness. 2020; https:// www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html. Accessed April 8, 2020.
6. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.

Resim 1. Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Komorbidite Analizi

			Sağ	Exitus	Ki-Kare	p
KOAH	(-)	n	2109	60	26.023	<0.001*
		%	97.2	2.8		
	(+)	n	40	8		
		%	83.3	16.7		
Astım	(-)	n	2046	68	2.422	0.120
		%	96.8	3.2		
	(+)	n	103	0		
		%	100	0		
KKY	(-)	n	2104	62	10.456	0.001*
		%	97.1	2.9		
	(+)	n	45	6		
		%	88.2	11.8		
KAH	(-)	n	2002	50	34.078	<0.001*
		%	97.6	2.4		
	(+)	n	147	18		
		%	89.1	10.9		
HT	(-)	n	1721	40	16.958	<0.001*
		%	97.7	2.3		
	(+)	n	428	28		
		%	93.9	6.1		
DM	(-)	n	1812	45	14.644	<0.001*
		%	97.6	2.4		
	(+)	n	337	23		
		%	93.6	6.4		
KBY	(-)	n	2096	58	31.469	<0.001*
		%	97.3	2.7		
	(+)	n	53	10		
		%	84.1	15.9		

Resim 2. Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Komorbidite Analizi-Devam

Malignite	(-)	n	2076	59	15.256	<0.001*
		%	97.2	2.8		
	(+)	n	73	9		
		%	89.0	11.0		
SVO	(-)	n	2136	67	12	375
		%	97.0	3.0		
	(+)	n	13	1		
		%	92.9	7.1		
Romatolojik Komorbidite	(-)	n	2121	67	0	1.000
		%	96.9	3.1		
	(+)	n	28	1		
		%	96.6	3.4		
Komorbidite Varlığı	(-)	n	1310	18	32.640	<0.001*
		%	98.6	1.4		
	(+)	n	839	50		
		%	94.4	5.6		

**KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, SVO: Serebrovasküler Olay

Resim 3. Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Laboratuvar Değerleri

			Ortalama	T	p
WBC	Sağ	2087	6875.7992±3240.09091	-3.514	0.001*
	Exitus	68	9120.3235±5235.31566		
Nötrofil (/mm3)	Sağ	2087	4469.1145±2771.72802	-4.595	<0.001*
	Exitus	68	7285±5029.10321		
Lenfosit (/mm3)	Sağ	2087	1830.8313±5225.80731	1.058	290
	Exitus	68	1159.9118±863.59985		
Hemoglobin (gr/dl)	Sağ	2087	13.7232±3.703	3.221	0.001*
	Exitus	68	12.2676±2.29408		
Trombosit (/mm3)	Sağ	2085	228343.7266±126968.53875	0.380	0.705
	Exitus	68	222132.3529±132674.09339		
LDH	Sağ	1457	261.3446±124.11636	-4.602	<0.001*
	Exitus	60	443.85±306.12393		
CRP	Sağ	1933	37.1391±82.22079	-7.985	<0.001*
	Exitus	63	139.2457±100.4061		
Prokalsitonin	Sağ	828	1.4653±10.3107	-1.344	0.179
	Exitus	42	3.6705±11.52844		
D-Dimer	Sağ	1319	1.6503±4.3289	-2.313	0.025*
	Exitus	49	4.3373±8.08934		
Üre	Sağ	1570	34.0283±25.99135	-4.615	<0.001*
	Exitus	66	62.6182±50.04428		
Kreatinin	Sağ	1573	1.1626±4.11117	-0.767	0.443
	Exitus	67	1.5497±1.85184		

Resim Açıklaması: Resim 4. Sağkalıma Etki Eden Faktörler: Laboratuvar Değerleri-Devam

AST	Sağ	1557	33.5605±27.92626	-3.082	0.003*
	Exitus	67	50.5075±44.63161		
ALT	Sağ	1557	30.6098±34.21579	-0.978	0.332
	Exitus	67	39.7761±76.42343		
T.Protein	Sağ	989	7.5046±5.47817	-0.469	0.641
	Exitus	43	8.214±9.84331		
Albumin	Sağ	1120	4.2733±1.83266	3.022	0.003*
	Exitus	51	3.4951±0.69199		
LDH/Lenfosit	Sağ	2144	0.1797±0.29294	-3.569	0.001*
	Exitus	68	0.5481±0.84966		
CK	Sağ	1270	142.9036±215.04916	-1.321	0.192
	Exitus	56	640.5536±2818.11422		
Yaş	Sağ	2147	47.0671±16.94875	-9.409	<0.001*
	Exitus	67	66.791±15.10823		

** WBC: White Blood Cell, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP.: C-Reactive Protein, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, T.Protein: Total Protein, CK: Kreatine Kinaz

Resim Açıklaması: Resim 5. ROC Analizi: Tanı ve Sağkalım Açısından İnceleme

	EEA(%95 CI)	SE	p	Cut-off
BT	0.708(0,685-0,728)	0.017	<0.001*	>0.06
	EEA(%95 CI)	**SE**	**p**	**Cut-off**
Sağkalım	0.749(0.731-0.767)	0.033	<0.001*	>0.21

**BT: Bilgisayarlı Tomografi, EEA: Eğri Altı Alan , SE: Standart Error

TP-04 Referans Numarası: 230

COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALAR ÜZERİNE ETKİLERİ

Lale Aydın Kaynar[1], Özlem Güzel Tunçcan[2], Asena Başer Dikyar[1], Başak Bostankolu[1], Zeynep Arzu Yeğin[1], Zübeyde Nur Özkurt[1], Münci Yağcı [1]

[1]Gazi Üniversitesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı
[2]Gazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: Aralık 2019'dan beri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak adlandırılan Covid 19 pandemisi tüm dünyayı etkilediği gibi hematolojik uygulamaları da etkilemektedir. Lösemi, lenfoma, multipl myelom gibi hematolojik kanserleri olup aktif tedavi alan hastaların enfeksiyonları diğer bireylere göre daha ağır geçebileceği öngörülmektedir. Ancak hematolojik maligniteli immunsupresif hastalarda Covid 19 un nasıl seyrettiği ile ilgili yeterli veri yoktur.

Amaç: Biz çalışmamızda hematolojik malinitesi olan immunsupresif hastalarda Covid 19 enfeksiyonunun kronik hastalıkları olan hastalarda beklenildiği gibi morbidite ve mortalite üzerine etkisini araştırmayı planladık.

Bulgular: Çalışmamıza hematoloji kliniğimizde takip edilmekte iken Covid 19 enfeksiyonu saptanmış 20 hasta (11erkek, 9 kadın) dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 62 bulundu. 3 Hasta AML, 3 hasta ALL, 4 hasta MM, 6 hasta NHL, 1 hasta Saçlı hücreli lösemi,1 hasta KMML, 1 hasta PMF tanısı ile takip edilmekteydi. 6 hastanın primer hastalıkları dışında HT, DM, KBH, KAH gibi ek hastalıkları mevcuttu. 6 hasta remisyon indüksiyon kemoterapisi almaktaydı, 6 hasta relaps nedeniyle kurtarma kemoterapisi almaktaydı, 5 hasta AKHN sonrası immunsupresif tedavi ile izlenmekteydi, 1 hasta idame tedavi alıyordu. Splenik marjinal zon lenfoma tanılı bir hasta remisyonda izlenmekteydi. PMF tanılı 1 hasta da ruksolitinib tedavisi almaktaydı.2 hasta da yapılan ilk PCR testi negatifti. 2. Testleri ile tanı koyuldu. Bunlardan biri AML M3 tanılı remisyon indüksiyon kemoterapisi almıştı. Hastada ateş, nefes darlığı, hipoksik solunum yetmezliği gelişti. Çekilen Bilgisayarlı Tomografisinde(BT) pnömoni bulguları izlendi (Şekil 1). ATRA sendromu, viral pnömoni ön tanıları düşünüldü. 2. Bakılan PCR testi ile covid 19 tanısı koyuldu tedaviye yanıt alındı. Hasta tam yanıt ile yüksek risk 2. Pekiştirme kemoterapisini almaya devam ediyor.1 hasta da BT bulguları covid 19 pnömonisi ile uyumlu olup PCR testi negatifti (Şekil 2).11 hastanın başvurusunda ateş yüksekliği mevcuttu, 9 hastada nefes darlığı da eşlik etmekteydi. 2 hastanın OKHN planı mevcuttu ve asemptomatik olarak yapılan nakil öncesi tarama sonucu covid 19 tanısı aldı. 12 hastada tanı sırasında lenfopeni izlendi.Covid 19 enfeksiyonu sonrası 1 hastada enfeksiyondan yaklaşık 1 ay sonrasında hemofagositik sendrom izlendi. Hastaya dekort tedavisi uygulandı ve tedaviye yanıt alındı. Hastanın klinik ve labaratuar bulguları düzeldi. 11 hastada pnömoni kliniği izlendi. 3 hastada ciddi pnömoni tablosu izlendi. 7 hastaya sadece oseltamivir ve hidroksiklorokin tedavisi verildi. 13 hastaya favipiravir tedavisi de verildi. Hastalara uygun antikoagulan profilaksisi verildi. 5 hastanın yoğun bakım desteğine ihtiyacı oldu. 3 ü iyileşerek önce servise alındı daha sonra taburcu edildi. 2 hasta entübe edildi. Entübe edilen MM tanılı hastanın 3 sıra tedavi sonrası progresif hastalığı mevcuttu, eşlik eden Kalp yetmezliği ve Böbrek yetmezliği nedeniyle ex oldu. KMML tanılı nötropenik hasta da eşlik eden bakteriyel pnömoni, sepsis nedeniyle kaybedildi. 18 hasta 2 kez bakılan covid testleri negative geldikten sonra hematolojik tedavilerine halen devam edilebilmektedir.

Sonuç: Kanserli hastalar malignite, kemoterapi, RT veya cerrahi tedavilerden kaynaklanan sistemik immunsupresif durumları nedeniyle diğer bireylere göre enfeksiyona daha duyarlıdırlar. Bu nedenle bu hastalar Covid 19 enfeksiyonu için artmış riske sahiptirler ve kötü prognoz gösterebilirler. Sonuçta hastalarımızda kronik hastalıklarda öngörüldüğü gibi yüksek morbidite ve mortalite saptanmadı. Hematolojik tedavi uygulamalarına da uzun süreli ara verilmesi gerekmedi. Hematolojik maliniteli hastalarda Covid-19 enfeksiyonun nasıl seyrettiği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bizim hastalarımızda öngörülenin aksine kötü bir seyir izlenmemiştir. Kesin verilere ulaşabilme için farklı merkezlerden de daha çok vaka toplanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hematolojik malignite, Covid-19

Kaynaklar

1. John Willan, Andrew J King, Sandy Hayes, Care of Haematology Patients in a COVID-19 Epidemic Br J Haematol 2020 Apr;189(2):241-243.
2. Robert Weinkove, Zoe K McQuilten, Jonathan Adler, Managing Haematology and Oncology Patients During the COVID-19 Pandemic: Interim Consensus Guidance Med J Aust 2020 Jun;212(10):481-489
3. Wu Z, McGoogan JM.. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVİD-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323: 1239-1242
4. W. Liang, W Guan. Cancer patients in SARS-cOv-2 infection:a nationwide analysis in China Lancet Oncol. 2020 Mar; 21(3):335-337.
5. F. Martin-Moro, J. Marquet. Survival study of hospitalized patients with concurrent COVİD-19 and Haematological Malignancies. Br J Haematol. 2020 Jul,190(1)

Şekil 1. AML M3, Covid 19 ilişkili pnömoni, her iki akciğerde üst lobda sağ orta lobta ve her iki akciğer alt lobta peribronkovasküler nodüler infiltrasyon alanları

Şekil 1. AML M3, Covid 19 ilişkili pnömoni, her iki akciğerde üst lobda sağ orta lobta ve her iki akciğer alt lobta peribronkovasküler nodüler infiltrasyon alanları

Şekil 2. 57 y, Erkek hasta DBBHL tanısı ile kemoterapi alıyor, kısmi yanıt ile izlenmekte olan hasta öksürük nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. 2 kez Covid PCR testi negative geldi. BT de heriki akciğerde tüm loblarda,orta ve alt zonlarda belirgin olmak üzere bronkovasküler yapılarda kabalaşma,peribronşial buzlu cam dansitesinde nodüler opasiteler ve infiltrasyon alanları izlendi. Covid BT bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Şekil 2. 57 y, Erkek hasta DBBHL tanısı ile kemoterapi alıyor, kısmi yanıt ile izlenmekte olan hasta öksürük nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. 2 kez Covid PCR testi negative geldi. BT de heriki akciğerde tüm loblarda,orta ve alt zonlarda belirgin olmak üzere bronkovasküler yapılarda kabalaşma,peribronşial buzlu cam dansitesinde nodüler opasiteler ve infiltrasyon alanları izlendi. Covid BT bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi.

■ Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-05 Referans Numarası: 226

ÇOCUKLUKLARDA MALİGN OLMAYAN HASTALIKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ÖLÜM SIKLIĞI VE NEDENLERİ

Suna Çelen[1], Koray Yalçın[1], Hayriye Daloğlu[2], Seda Öztürkmen[2], Dayanat Pasayev[1], Süleyman Zhumatayev[1], Volkan Hazar[1], Vedat Uygun[2], Gülsün Karasu[1,2], Akif Yeşilipek[1,2]

[1]Medicalpark Göztepe Hastanesi
[2]Medicalpark Antalya Hastanesi

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) çocukluk çağında ağır konjenital ve akkiz gelişen birçok hastalıkta tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmakta ve son yıllarda uygulama alanında hızla genişleme olduğu görülmektedir. Türkiye'de de dünyadaki gelişmelere paralel olarak son on yılda pediatrik nakil sayıları hızla artmış ve ülkemiz EBMT kayıtlarında en yoğun nakil yapılan ülkeler arasında yer almıştır. Ancak destek tedavileri, immünsüpresyon ve enfeksiyon tedavilerinde sağlanan gelişmelere rağmen morbidite ve mortalite sorunu halen önemini korumaktadır. Bu çalışmada amaç tek merkez deneyimi olarak malign olmayan hastalıklarda HKHN sonrası mortalite oranları ve nedenlerinin belirlenmesidir.

Hastalar ve yöntem: 2011-2020 yılları arasında merkezimizde HKHN uygulanan 1711 hasta retrospektif değerlendirilmeye alındı. Olgularımızın 1101'ine (%64,4) malign olmayan hastalıklar nedeniyle HKHN uygulanmıştı (Tablo 1). Malign olmayan hastalarda; hastalık grupları, kök hücre kaynağı ve donör tipine göre mortalite oranları hesaplandı (Tablo 2,3,4). Ölüm nedenlerine bakıldığında ilk sırada %51 ile enfeksiyon geliyordu (Tablo 5). Ayrıca nakil sonrası süre yönünden incelendiğinde ölümlerin en sık 0-100 günlük zaman diliminde olduğu görüldü (Tablo 6).

Tartışma ve sonuç: HKHN sonrası dönemdeki yaşam şansı ve kalitesinin iyileştirilmesi için mortalite oranı ve mortaliteyi etkileyebilen faktörlerin önceden bilinmesi gereklidir. Bu bilgiler nakil sonrası ölümlerin azaltılması için nakil merkezlerine yol gösterici olabilir. Periyodik olarak çok merkezli planlanacak geniş hasta grubunu içeren çalışma verilerinin dikkatli analizi bu hedefe ulaşmada yararlı olacaktır. Çalışma sonuçlarımızın bu yönden önemli olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Malign olmayan hastalıklar, hematopoetik kök hücre nakli, ölüm oranları ve nedenleri

Tablo 1. HKHN uygulanan hastalar ve mortalite

	Toplam Hasta sayısı		Ölen hasta sayı/yüzde	
	n	%	n	%
Malign	610	35,6	228	37.4
Malign olmayan	1101	64.4	192	17.4
Toplam	1711	100.0	420	24.5

Tablo 2. Tanılara göre hasta sayıları ve mortalite

Tanı	Toplam Hasta sayısı	Ölen hasta sayı/yüzde
Talasemi	410	20 (%4.87)
İmmun yetmezlikler	273	71 (%26.0)
HLH	81	21 (%25.9)
Aplastik anemi	63	11 (%17.5)
Fanconi Anemisi	99	26 (%26.2)
Pure red cell aplazi	29	7 (%24.1)
Konjenital nötropeni	13	0
Diğer kemik iliği yetmezlikleri*	20	3 (15.0)
ALD +MLD	38	11 (%28.9)
Osteopetrosis	41	16 (%39.0)
Hurler	15	3 (%20.0)
Diğer metabolik hastalıklar**	19	3 (%15.8)
Toplam	1101	192 (%17.4)

HLH: Hemofagositik Lenfohistiositos, ALD: Adrenolökodistrofi, MLD: Metakromatik lökodistrofi

* Shwashman Diamond Sendromu, Diskeratozis konjenita

* *Alfa mannosidoz, Fucosidozis, Mevalunat kinaz eksikliği,Krabbe,I Cell, Aril sülfataz A eksikliği, Tay-Sacks,

Tablo 3. Kök hücre kaynağına göre hasta sayıları ve mortalite

	Hasta sayısı	Ölen	
		n	(%)
Kemik iliği	610	94	(15.4)
Periferik kan	326	61	(18.7)
Kordon kanı	63	24	(38.1)
Kemik iliği + Periferik kan	48	12	(25.0)
Kemik iliği + Kordon kanı	54	1	(1.9)

Tablo 4. Donör tipine göre hasta sayıları ve ölüm sıklığı

Donör tipi	n	Ölen sayısı	%
Kardeş	357	25	% 7.0
MUD 10/10	248	34	%13,7
MUD 9/10	246	66	%26,8
HAPLO	100	39	%39
MRD 10/10	131	21	%16,0
MRD 9/10	19	7	%36,8

Tablo 5. Ölüm nedenleri

Ölüm nedenleri	n	%
Enfeksiyon	98	51.0
GvHD	20	10.4
GVHD+Enfeksiyon	26	13.5
VOD	9	4.7
Kanama	14	7.3
Sekonder malignensi	1	0.5
Nakil ve hastalık ilişkisiz*	2	1.0
Primer hastalık ilişkili	9	4.7
Nakil ilişkili diğer**	5	2.6
Bilinmeyen***	8	4.3
Toplam	192	100.0

* 2 yıl sonra donor kaynaklı ALL gelişen talasemi ve evde kına zehirlenmesi

** Ilaç toksisitesi, Otoimmun hemolitik anemi icin verilen rituximab sonrası ards, PTLD, Press, İdiopatik hiperamonyemi

*** Dış merkezde, neden bilinemiyor

Tablo 6. HKHN sonrası süreçte ölüm sıklığı ve nedenleri

Nakil sonrası süre	n (%)	Enf	GVHD	GVHD+Enf	VOD	Kanama	Diğer tx ilişkili	Primer hastalık ilişkili	Tx ve hastalık ilişkisiz	Malignite	Bilinmiyor
0-30 gün	38 (19.8)	24 (63.2)	2 (5.3)	-	6 (15.8)	3 (7.9)	2 (5.2)	1 (2.6)	-	-	-
0-100 gün	111 (57.8)	61 (55.0)	10 (%9)	16 (14.4)	9 (8.1)	9 (8.1)	3 (2.7)	1 (0.9)	-	-	2 (1.8)
0-365 gün	168 (87.5)	91 (54.3)	15 (8.9)	22 (13.2)	9 (5.5)	13 (7.8)	5 (3.0)	7 (4.3)	1 (0.6)	-	4 (2.4)
>365 gün	24 (12.5)	6 (25.0)	5 (20.8)	4 (16.6)	-	1 (4.2)	-	2 (8.4)	1 (4.2)	1 (4.2)	4 (16.6)
Genel Toplam	192 (100)	98 (51.0)	20 (10.4)	26 (13.5)	9 (4.7)	14 (7.3)	5 (2.6)	9 (4.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	8 (4.3)

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-06 Referans Numarası: 150

GÜNCEL TEDAVİLER IŞIĞINDA MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA GERÇEK-YAŞAM VERİLERİ

İpek Burkut Sarıoğuz[1], Hüseyin Derya Dinçyürek[2], Yaşar Sertdemir[3], Emel Gürkan[2]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Amaç: Multipl miyelom (MM) sistemik ve destekleyici tedavilerdeki gelişmelere rağmen halen kürü bulunmayan bir hematolojik bozukluktur. Multiple myelomda son 15 yılda tanı, erken müdahale, tedavi ve destekleyici bakım konularında önemli iyileşmeler gözlenmiştir. Beş-yıllık sağkalım süreleri neredeyse iki katına ulaşmış olsa da relaps hastalık ve mortalite halen önemli bir sorun olarak devam etmekte ve bu alanda yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen multiple myelom hastalarında tedavi uygulamaları ve uzun dönem sonuçları analiz edilmiştir.

Yöntem: 2007-2019 yılları arasında Hematoloji Bilim Dalı Kliniğimizde takip edilen 96 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait demografik veriler, performans durumu, myelom organ tutulumu, komorbiditeler, uygulanan tedaviler, tedavi sonuçları ve yan etkileri HBYS sistemi üzerinden kaydedildi. Prognostik değerlendirme Revize edilmiş miyelom komorbidite indeks (RISS) ile, yanıt değerlendirmesi ise IMWG kriterlerine göre yapıldı.

Bulgular: İlk tedavi sırasında hastaların ortanca yaşı 60 (26-84) olup toplam 96 hastanın 54'ü erkek idi. Hastalar sırasıyla %51'i ikinci (49), %20'si üçüncü (19) ve %8.3'ü (8) diğer ileri basamak tedaviler aldı. Hastaların %22'sine (21) ilk basamak tedavinin devamı olarak otolog kök hücre nakli (OKHN) ile birlikte yüksek doz kemoterapi uygulandı. İkinci basamak tedavi sonrası altı hastaya OKHN yapıldı. Ortalama 38.5 ay takip süresince hastaların genel sağkalım süresi 81 ±11 idi. OKHN yapılan hastalarda yaşam süresinin 105 ay, yapılmayanlarda ise 74 ay olduğu görüldü. Tanı sırasında renal tutulumu olan hastalarda ortalama sağkalım 35 ay idi.. RISS'e göre yapılan analizde komorbidite indeksi yüksek olan grupta sağkalım belirgin olarak azalmıştı (*P*=0.009). Ortalama 24 aylık takip süresinde 76 hasta birinci basamak tedavi ile remisyon sağlandı. Bu hastalarda progresyonsuz, sağkalım ortalama 37 ay idi. Birinci basamakta hastaların %71'inde bortezomib içeren tedavi rejimi uygulanmış olup %69 oranında çok iyi kısmi yanıt ve üzeri yanıt alındı. Otolog nakil yapılan hastalarda ortalama yaşam süresinin 105 ay iken diğer hastalarda 74 ay; hastalıksız sağkalım OKHN yapılan grupta 49 ay iken diğer hastalarda 31 ay olarak izlendi.

Sonuç: Yeni nesil tedavi seçenekleri ile literatür verileriyle uyumlu olarak multiple myelom tanılı hastalarımızda genel ve hastalıksız sağkalım oranlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır. Ancak, OKHN'ne eşlik eden yüksek doz kemoterapi uygulamaları tüm gelişmelere rağmen halen bu hasta grubunun tedavisinde önemini korumakadır. Ülkemizde geçerli Sağlık Uygulama Tebliği kapsamındaki uygulamalar dahilinde yeni tedavi seçeneklerinin bizim hastalarımızda da genel sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı anlamlı derecede uzattığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, long-term outcome, survival

Kaynaklar

1-Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014.

2-Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015.

3-Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood. 2008

4-Verelst S, Blommestein H, De Groot S, et al. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). HemaSphere. 2018.

■ Yaşam Kalitesi / Etik / Hukuk / Sosyal İçerikler

TP-07 Referans Numarası: 241

HEMATOLOJİ DERGİLERİNDE BİLİMSEL YAYINCILIK: BİLİM-ÖLÇÜSEL VE EKONOMİK BİR DEĞERLENDİRME

Gökhan Tazegül[1], Ünal Ataş[2], Turgay Ulaş[3], Tayfur Toptaş[4], Ozan Salim[2]

[1]Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği
[2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[3]Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Giriş ve amaç: Bilim dünyasında yayın yapan dergiler, geleneksel olarak etki faktörü (İF) ise değerlendirilmekle beraber, İF'nin bir çok eleştirisi mevcuttur (1). Alternatif olarak Hirsch (h) indeksi, Eigenfaktör skoru (ES) ve Scientific Journal Ranking (SJR) skorları kullanılmaktadır (2). Son yıllarda, açık erişim (OA) yayın modeli yaygınlaşmıştır. OA modeli ile dergi, bilim insanı için, yazısının daha fazla atıf almasını sağlamaktadır (3,4). Bu çalışmada Hematoloji alanında yayın yapan dergilerin bilim-ölçü verilerinin ve yayın politikalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada halka açık olan ve kullanım izni alınmış veriler kullanılmıştır. Veri kaynağı olarak yayın yapan dergilerin kendi siteleri, Scimago Journal&Country Rankings ve Clarivate Analytics InCites siteleri kullanılmıştır. Hematoloji alanında yayın yapan, SCI-Expanded'da indekslenen dergilerden (n=76); son 3 yılda 30'dan veya son 1 yılda 10'dan az atfedilebilir yazı yayınlamış olanlar (n=4), son bir yılda yayınlanan orijinal çalışmaların %25'inden daha azı hematoloji alanında olan (n=14) ve sadece davetle yazı kabul eden dergiler (n=4) çalışmadan çıkartıldı. Dergilerin son 3 yıla ait yayın ve atıf sayıları, SJR, h-indeks, ES, İF ve OA basılmış olan yazıların tüm atıf yapılabilir yazı sayısına oranı kullanıldı. Dergilerin yayın politikaları tamamen OA (ücretli), melez OA, ücretsiz OA and abonelere özel olarak incelendi. Dergilerin sitelerinden yayın için yazardan talep edilen ücretler Amerikan Doları olarak alındı. Verilerin analizinde SPSS Windows versiyon 23.0 kullanıldı.

Bulgular: Toplam 54 dergiden sadece bir dergi abonelere özel ve 2 dergi ücretsiz OA olarak yayın yapmaktadır. Dergilerin 15'i yayın için zorunlu ücret talep etmektedir. OA yayın politikası için, 9 dergi tamamen OA, 42 dergi ise melez OA politikasına sahiptir. Melez OA yayın yapan dergilerde OA yayınlanan yazılar %5.94 idi. Ortanca OA ücreti 3400 ABD doları idi. Hematoloji alanında yayın yapan dergilerin bilim-ölçü göstergelerinden, SJR ile İF arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon, h-indeks ve İF arasında ise orta derecede korelasyon mevcuttu. Diğer tüm ikililer arasında ise güçlü korelasyon vardı (Tablo 1). Farklı bir bakış açısı ile değerlendirildiğinde, SJR'yi referans olarak kabul ederek, en üst 10 sıralamada yer alan dergilerin diğer göstergelerde yerleşimleri karşılaştırıldığında da SJR ile IF'nin listesinin birbirine benzer olduğu, diğer skorlama sistemlerindeki dergilerin ise farklı olduğu izlenmektedir (Tablo 2). Tamamen OA dergilerin, melez OA dergilere göre yazı başına atıf sayısı ortanca 12 fazladır (p=0.013, Mann-Whitney-U testi). Bilim-ölçü göstergeleri ise iki grup dergi arasında benzer idi. İstenen ücretler karşılaştırıldığında ise, tamamen OA dergilerin, melez OA dergilere göre medyan 1000 ABD doları daha ucuz olduğu görülmüştür (p=0.019, Mann-Whitney-U test).

Tartışma ve sonuç: Dergilerin sınıflandırmasına İF ve atıf sayıları sıklıkla kullanılmasına rağmen, bu değerlerin yanlış kullanımı ve hesaplamalarının negatif yanları aşikârdır (5). Hesaplanma metodu açısından birbirinden farklı olmak ile beraber, Hematoloji alanında yayın yapan dergilerde İF ve SJR'nin çok güçlü bir korelasyon göstermektedir. Bu iki gösterge farklı kaynaklardan edinilmekte olup, birbirleri yerine kullanılabilirliği kabul edilebilir. Bilim insanlarının, OA yayın modelini bir yayını gönderirken önemli bulduğu görülmektedir (6). Bu önemin altında yatan muhtemel sebep, OA yazıların daha fazla atıf alıyor olmasıdır. Ancak melez OA dergiler medyan %5.94 yazı OA basılmaktaydı. Tamamen OA yayın yapan 11 dergi mevcut olup, bunların 9'u ücretlidir. Tamamen OA olan dergilerde yazı başına atıf oranı daha fazla olmakla beraber, bilim-ölçü göstergeleri benzerdir. Bu nedenle, tamamen OA dergilerin daha ucuz olduğu da göz önünde bulundurularak, OA yayın için bu dergilerin tercihi ekonomik açıdan da makul olabilir.

Anahtar kelimeler: Hematoloji, bilim-ölçü, açık erişim, ekonomi

Kaynaklar

1. Kumar A. Is "Impact" the "Factor" that matters…? (Part I). J Indian Soc Periodontol 2018;22:95-6.
2. Cantín M, Muñoz M, Roa I. Comparison between Impact Factor, Eigenfactor Score, and SCImago Journal Rank Indicator in Anatomy and Morphology Journals. Int J Morphol, 2015, 33.3.
3. Hafeez DM, Jalal S, Khosa F. Bibliometric analysis of manuscript characteristics that influence citations: A comparison of six major psychiatry journals. J Psychiatr Res, 2019, 108: 90-94.
4. Jahn N, Tullney M. A study of institutional spending on open access publication fees in Germany. Peer J, 2016, 4: e2323.
5. Marshall NS, Hoyos CM. Impact factor rankings for sleep research journals between 2005 and 2018 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. J Sleep Res. 2020;e13015.
6. Solomon DJ, Björk BC. Publication fees in open access publishing: Sources of funding and factors influencing choice of journal. J Am Soc Inf Sci Technol, 2012, 63.1: 98-107.

Tablo 1. Bilim-ölçü göstergelerinin korelasyon katsayılarının karşılaştırılması

	SJR	*h-indeksi*	*Etki faktörü*
h-indeksi	0.613	-	-
Etki faktörü	0.923	0.562	-
Eigenfaktör skoru	0.789	0.778	0.752

Tablo 2. Farklı bilim-ölçü göstergelerine göre en iyi 10 Hematoloji dergisi

SJR	*Etki Faktörü*	*Eigenfaktör skoru*	*h-indeksi*
1	1 (-)	1 (-)	1 (-)
2	4 (+3)	3 (+2)	3 (+2)
3	2 (-1)	5 (+2)	13 (+10)
4	3 (-2)	12 (+8)	12 (+8)
5	6 (+1)	10 (+5)	10 (+5)
6	5 (-1)	14 (+8)	5 (-1)
7	7 (-)	20 (+13)	17 (+10)
8	9 (+1)	7 (-1)	15 (+7)
9	12 (+3)	17 (+8)	18 (+9)
10	15 (+5)	13 (+3)	14 (+4)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-08 Referans Numarası: 287

İKİ OLGU NEDENİ İLE MULTİPLE MYELOMADA SERBEST HAFİF ZİNCİR KAÇIŞI VE SERBEST HAFİF ZİNCİR TAKİBİNİN ÖNEMİ

Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Serkan Güven, Elçin Erdoğan Yücel, İnci Alacacıoğlu, Fatih Demirkan, Hayri Güner Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Serbest hafif zincir kaçışı, karşılığındaki intakt monoklonal immünogobulinde artış olmaksızın hafif zincirdeki artış olarak tanımlanır. Multipl myelom vakalarının yaklaşık %3'ünde görülen nadir bir durumdur[1]. Bu fenomenle karşılaşıldığında renal hasarın düzeltilmesinde plazma değişiminin yararlı olup olmadığı konusunda fikir birliği bulunmamaktadır[2].

Olgu A: Bilinen komorbid hastalığı olmayan 52 yaşındaki kadın hasta Eylül 2019'da geçirdiği tarsal kemik kırığı sonrası operasyon yapılıyor ve patoloji sonucu plazmositom ile uyumlu gelmesi nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastada IgG λ paraproteinemisi tespit edildi (M proteini: 4,8 gr/L, serbest κ/λ: 0,006). Kemik survey BT'de multipl kemik lezyonları izlendi. Tanı anında anemi, böbrek hasarı ve hiperkalsemi tespit edilmeyen hastanın kemik iliğinde %62 plazma hücresi gözlendi, hasta R-ISS evre III kabul edilerek, hızla haftalık bortezomib+siklofosfamid+deksametazon (VCD) ile tedaviye başlandı. İlk kürün 15. gününü almaya gelen ve genel durumu bozulan hastanın laboratuvarında anemi, hiperkalsemi, akut böbrek hasarı ile uyumlu kreatinin yüksekliği tespit ediliyor. IgG düzeyinde tedavi öncesinde göre düşüş (7412 à5859 mg/dL) gözlenirken serbest λ düzeyinde artış (466à1055 mg/dL) dikkati çekti (Şekil-2). Hasta yatırılarak günaşırı olarak 4 kere 1 volüm plazma değişimi yapıldı. Hastamızda 4 seans plazma değişimi ile %40'lık bir serbest λ düşüşü elde edildi (Şekil-1). Bu veri ortanca 8 seans (4 ila 23) plazma değişimi ile %36,6-93,3 arasında serbest hafif zincir düşüşünün gözlendiği Mayo Clinic verisi ile uyumlu gözükmektedir[3]. Takipte hastanın böbrek fonksiyonlarında iyileşme gözlendi. Hastanın takip ve tedavisi kliniğimizde devam etmekte olup, izleminde yeniden alevlenen böbrek hasarı veya serbest hafif zincir kaçışı izlenmemiştir.

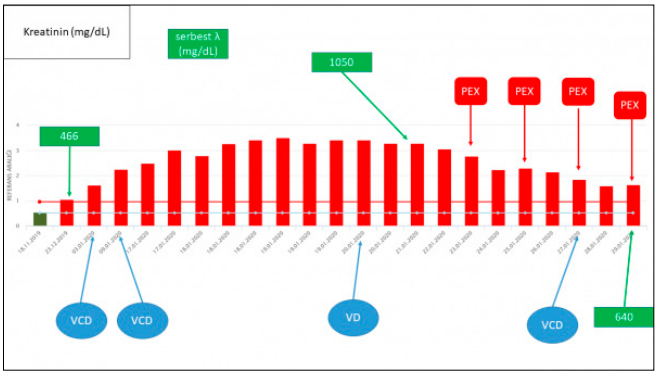
Olgu B: 46 yaşında erkek hasta Haziran 2010'da bel ağrısı ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. IgA λ paraproteinemisi tespit edildi. Anemisi ve yaygın kemik tutulumu da olan vaka R-ISS: I olarak değerlendirildi. VCD, 2 kez otolog kök hücre nakli (2011 ve 2018 yıllarında), lenalidomid kullanım hikayesi olan hasta Temmuz 2019'da nüks nedeni ile pomalidomid+deksametazon tedavisi başlandı ve tam yanıt elde edildi ancak Temmuz 2020'de sırt ağrısı nedeni ile ortopedi kliniğine başvurdu. Yapılan spinal magnetik rezonans görüntülemede C7, T1 ve T2 düzeylerinde ekstramedüller yerleşimli spinal kordu belirgin basıya uğratan kitlesel lezyon ve eş zamanlı olarak serbest zincir kaçışı saptandı. Renal hasar komponenti izlenmeyen hasta için radyoterapi ve daratumumab+bortezomib+deksametazon tedavisi başlandı.

Olgularımız multipl myelomada tedavi sırasında seçilime uğrayabilecek bir klonun hafif zincir kaçışına ve hastalığın klinik ilerleyişine yol açabileceğini ve hafif zincir kaçışının ekstramedüller/ekstraosseöz hastalık progresyonuna eşlik edebileceğini göstermektedir. Bu da hastalarda serbest zincir düzey takibinin önemini ortaya koyarken plazma değişiminin ilaç tedavisi ile birlikte hafif zincir kaçışına bağlı böbrek hasarında göz önünde bulundurulması gereken bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

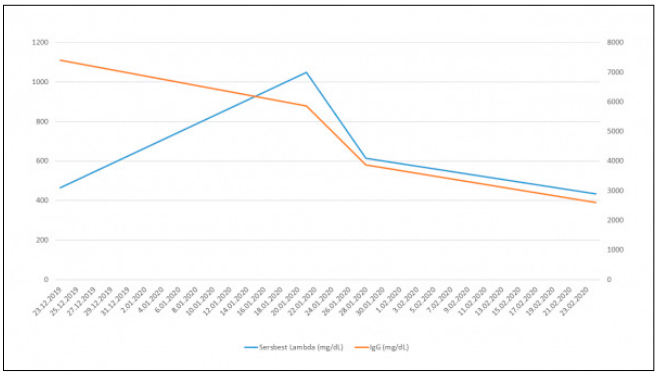
Anahtar kelimeler: multipl myelom, immünoglobulin hafif zincir

Kaynaklar

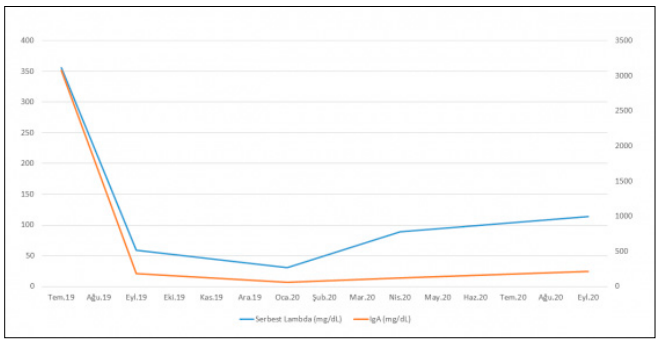
1. Caillon, H., et al., Free Light Chain Escape in Multiple Myeloma: an Exceptional Phenomenon. Blood, 2016. 128(22): p. 4428-4428.
2. Dimopoulos, M.A., et al., Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. J Clin Oncol, 2010. 28(33): p. 4976-84.
3. Burnette, B.L., N. Leung, and S.V. Rajkumar, Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. N Engl J Med, 2011. 364(24): p. 2365-6.



Şekil 1. Olgu A Hafif Zincir Kaçışı Süreci Yönetim Şeması



Şekil 2. Olgu A Serum Serbest Lambda ve IgG düzeylerinin zamanla değişimi



Şekil 3. Olgu B Serum Serbest Lambda ve IgA düzeylerinin zamanla değişimi

Resim 1. Olgu B Ekstramedüller Kitle Magnetik Rezonans Görüntüsü (T2)

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

TP-09 Referans Numarası: 149

İN VİVO CAM MODELİNDE SİTARABİNİN ANJİYOGENEZ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

[1]Alamdar Jafarov, [2]Orkhan Farmanlı, [3]Cihan Gökdemir, [4]Melike Uysal, [5]Faruk Yıldıztekin, [6]Ömer Faruk Dönmez, [7]Mehmet Hakan Özma, [8]Osman Furkan Harmankaya, [9]Zeynep Merve Divarcı

[1]Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Hematoloji Anabilim Dalı
[2]Marmara Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[4]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Moleküler Bioloji ve Genetik
[5]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp fakültesi
[6]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
[7]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
[8]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
[9]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), normal hücrelere göre proliferasyon hızı artmış, spontan apoptosisi azalmış hücrelerin kontrolsüz ve klonal proliferasyonu ile ortaya çıkan ve hızla artan bu hücrelerin kemik iliğini işgali ile seyreden bir malign hastalıklar grubudur. 1970'lerde kullanıma giren sitarabin ve antrasiklinler (genellikle daunomycin kullanılır) AML tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Vücudumuzdaki kan damarları vaskülogenez ve anjiyogenez yolları ile oluşmaktadır. Son yıllarda moleküler patoloji ve tümör biyolojisi alanlarında birçok yeni gelişmeler olmuştur. Anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktör arasındaki denge ile anjiyogenez düzenlenmektedir. Anjiyogenezin tümör büyümesinde anahtar bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmada AMLtedavisinde yaygın olarak kullanılan sitarabinin anjiyogenez üzerindeki etkisini in vivo bir yöntem olan CAM (chorioallontoic membrane) assay kullanılarak saptadık.

Metod: ATAK-S cinsi 53 adet fertilize yumurta 6 gün boyunca 37C de kuluçka makinasında bekletildi. 6. Günde fertilize yumurtalar açılarak sitarabin dozları (0.01, 0.1, 1 mikroM) uygulandıktan sonra, damar alanları fotoğraflandı. 8. Günde yumurtalar kontrol edildi ve fotoğraflandı. Elde edilen görüntüler makroskopik olarak 3 farklı gözlemci tarafından değerlendirildi.

Sonuçlar: Civciv embryo koryoallantoik membran modelinde Sitarabinin anjiyogenez üzerine olan etkisi ilk olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda 0.1 ve 1 mikro Molar dozlarında Sitarabinin anjiyogenez üzerinde olan etkisinin 0.01 miko Molar doza oranla daha fazla olduğu saptanmış oldu.

Sonuç olarak, Sitarabinin anjiyogenez üzerinde artırıcı etkisi olduğu saptandı. Sitarabinin kanser anjiyogenezi üzerinde artırıcı etkisi AML tedavisinde kullanılan bu ilacın primer başka bir kanser odağınında gelişmesinde predispozan olabileceğini öngörebiliriz. Bu konuda kesin bir sonuca varmak için daha ileri çalışmalar yapılabilir

Anahtar kelimeler: Sitarabin, CAM (chorioallontoic membrane) assay, AML (Acute Myeloid Leukemia), Anjiyogenez

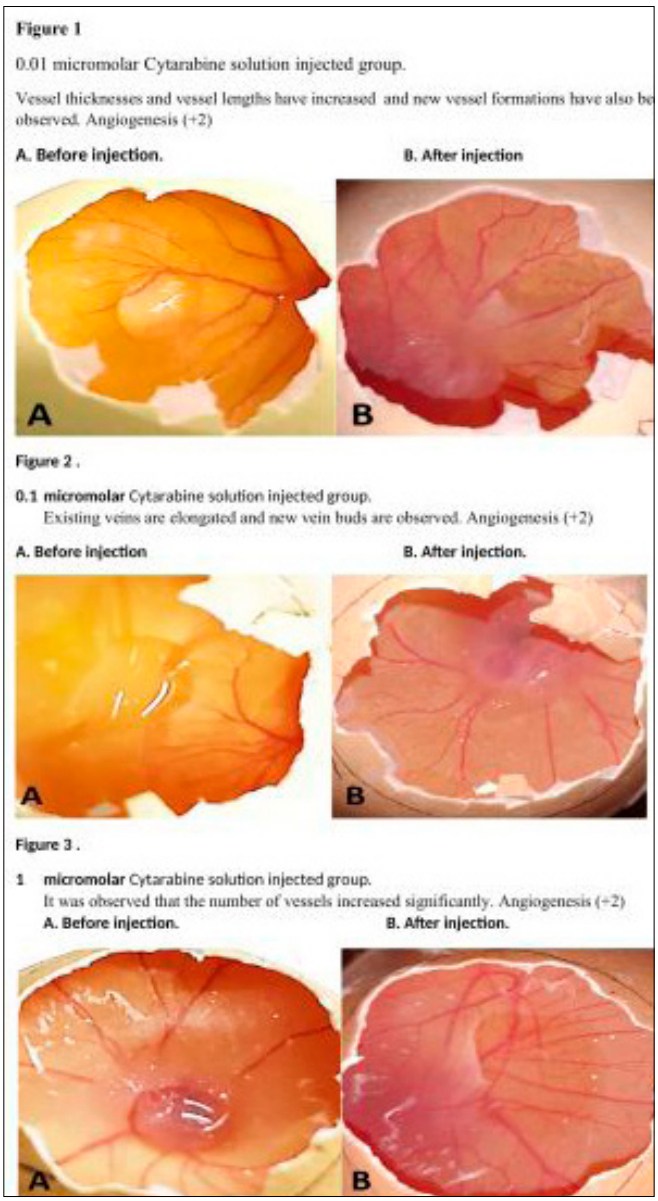
Kaynaklar

1.https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cytarabine#section=Stability-Shelf-Life

2.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810104/

3.https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874604719300289

4.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3431839/



Sitarabinin 0.01 Molar, 0.1 Molar, 1 Molar dozlarında Civciv yumurtaları üzerinde angiongenezin damarlanma üzerinden araştırılması

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-10 Referans Numarası: 165

KARIN İÇİ DEV KİTLE İLE ORTAYA ÇIKAN EKSTRAMEDÜLLER MİYELOM OLGUSU

Ece Vural, Unal Atas, Fadime Nurcan Alhan, Utku Iltar, Orhan Kemal Yücel, Ozan Salim, Levent Ündar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Ekstramedüller multiple miyelom (EMM) hematojen yayılıma ikincil olarak kemik iliğinden (Kİ) uzak dokularda klonal plazma hücrelerinin (PH) varlığı ile karakterizedir. Karaciğer, cilt, santral sinir sistemi, plevra, böbrekler, lenf nodları ve pankreas tuttuğu alanlardandır (1). Multiple miyelom (MM) olgularının %6-8'inde tanı anında EMM saptansa da hastalık seyri sırasında görülme sıklığı %30-40'a kadar çıkmaktadır (2,3). Kötü prognostik faktörlerin (yüksek laktat dehidrogenaz (LDH), 17p delesyonu, yüksek riskli gen ekspresyonu profili) varlığında daha sık olarak görülmektedir (4). Klinik heterojen olup prognozu kötüdür. Burada karın içi dev kitle ile prezente olan EMM olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: 60 yaşında, hipertansiyon dışında bir hastalığı olmayan erkek hasta kilo kaybı ve halsizlik yakınmaları ile başvurdu. Malignite tetkik etmek için pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntülendi; mide inferiorunda düzensiz sınırlı, lobüle konturlu 10x9 cm boyutlu hipermetabolik kitle, peritoneal implantlar ve karın içi serbest sıvı görüldü (Fig 1A). Tanı amaçlı sıvı ponksiyonu ve kitle biyopsisi yapıldı. Sıvının morfolojik değerlendirmesinde atipik PH; akış sitometrik analizinde %97,7 oranında CD 38, CD138, CD 56, lambda pozitif; CD 19 negatif PH tespit edildi (Fig 2). Kitlenin immunhistokimyasal (İHK) incelemesi anaplastik PH miyelom olarak yorumlandı. Kİ biyopsisinin İHK incelemesinde %60 oranında lambda klonalitesi gösteren PH izlendi. Kİ kromozom analizi ve FISH normaldi. Laboratuvar olarak kalsiyum 12,2 mg/dL (8,7-10,4), kreatinin 1,26 mg/dL ((eGFR:61,59 ml/dk/1.73m2), hemoglobin 8,4 g/dL (12-16), LDH 182 U/L (120 – 246), IgA:6270 g/L (0,84-4,99) olup serum immunfiksasyon elektroforezi IgA lambda monoklonalitesi göstermekteydi. Hasta böylece EMM tanısı aldı ve VTD PACE kemoterapi (KT)'si başlandı. 2 siklus tedavi sonrasında PET ile görüntülemede mide inferiorundaki kitle, peritoneal metastazlar ve serbest sıvı tamamıyla kayboldu (Fig 1B). Tedaviye bortezomib (V) (1 mg/m^2/hafta), lenalidomid (R) 25 mg (1-21. günler), deksametazon (D) (40 mg/hafta) ile devam edildi. 2 siklus VRD tedavisi sonunda biyopsi alanındaki insizyon hattında keloid benzeri bir kitle gözlendi (Fig 3). Buradan alınan biyopsinin de PH neoplazi olarak görülmesi sonrasında hasta yeniden görüntülendi, kitle boyutunun arttığı görüldü (Resim 1C). Tedaviye VRD ile birlikte kitleye yönelik RT ile devam edildi. Tedavi sürecinde tümör lizis sendromu, sepsis-septik şok ve çoklu organ yetmezliği tablosuyla hasta kaybedildi.

Tartışma: EMM'de kabul görmüş standart bir tedavi yoktur. Yeni ajanlar yanında VTD PACE, DCEP gibi geleneksel KT rejimleri hala EM hastalığı olan olgularda tedavinin ana unsurudur. Tutulu alana RT de bir seçenektir. Olgumuzda 2 siklus VTD PACE sonrası çok iyi yanıt alındı fakat pandemi koşulları da göz önünde tutularak tedaviye VRD ile devam edildi.

EMM'nin kötü prognostik faktörlerin varlığı ile birlikte olduğu bilinmektedir. Olgumuzda LDH düzeyi normaldi, kötü riskli genetik özellikleri yoktu ve literatürle uyumlu olarak sağ kalım 6 aydan kısaydı. EM relaps ile prezente olan MM hastalarında yapılan bir çalışmada kemik kaynaklı EM hastalığı olanlar ile karşılaştırıldığında kemikten kaynaklanmayan EM hastalığı olanların prognozunun anlamlı olarak daha kötü olduğu bildirilmiştir (5). Olgu yumuşak doku kaynaklı EMM'idi ve relaps, hastalıkta değil ilk tanı anındaydı.

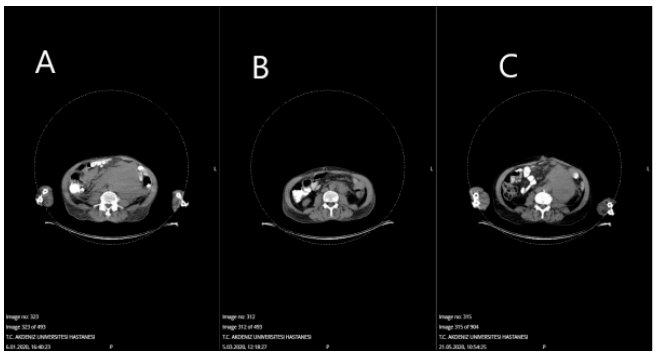
Literatürde cerrahi, KT, RT ya da kombine tedavileri tartışılmıştır. Sharma ve ark. RT'nin kitlenin lokal kontrolünün sağlanmasında etkili olduğunu ancak morbiditelere neden olabileceğini bildirmiştir (6). Oh ve ark. KT'nin uzak yayılımlar için tek başına sınırlı etkinliğinin olduğunu RT ile kombine edilmesi gerektiğini vurgulamıştır (7).

Sonuç: Karın içi kitlelerle başvuran olgularda solid organ tümörleri ve yumuşak doku sarkomları dışında EMM de akla getirilmelidir. Tedavi seçiminde bireysel yaklaşılmalı ve komplikasyonlar açısından gözlenmelidir.

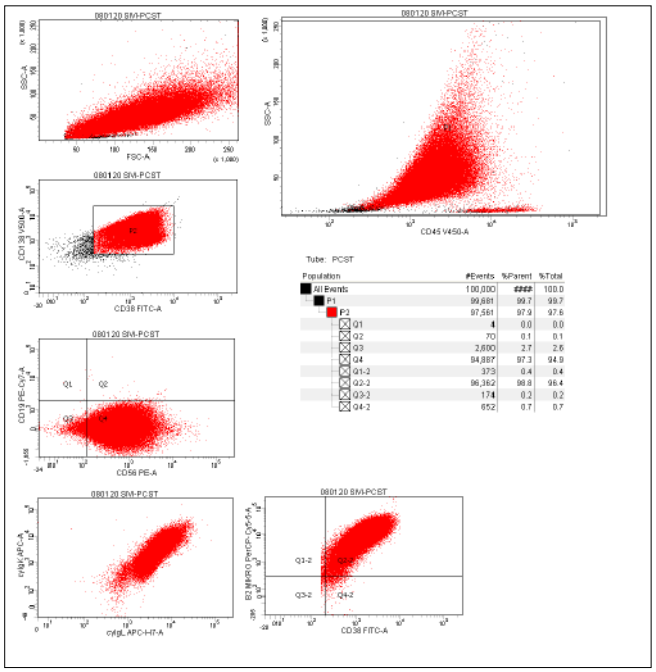
Anahtar kelimeler: ekstramedüller miyelom, dev kitle, plazma hücre hastalığı

Kaynaklar

1. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma., Leuk Lymphoma, 2013, vol. 54 6(pg. 1135-1141).
2. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation., Blood,2011, vol.118 23(pg. 5989-5995).
3. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach., J Clin Oncol, 2011, vol. 29 28(pg. 3805-3812).
4. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, et al. Combination of International Scoring System 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death., J Clin Oncol, 2014, vol. 32 20(pg. 2173-2180)
5. Pour, L., Sevcikova, S., Greslikova, H., Kupska, R., Majkova, P., Zahradova, L.,... & Hajek, R. (2014). Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse. Haematologica, 99(2), 360-364.
6. Sharma LM, Biswas G, Rai SS, et al. Retro-peritoneal plasmacytoma: a case report and review of literature. Indian J Cancer 2004;41:133–4.
7. Oh D, Chan K, Park B, et al. Primary extramedullary plasmacytoma in retroperitoneum: CT and integrated PET/CT findings. Eur J Radiol Extra 2007;62:57–61.



Figür 1. A: Tanı anındaki tomografi görüntüsü. B: İki kür kemoterapi sonrası tomografi görüntüsü. C: Nüks sırasındaki tomografi görüntüsü.



Figür 2. Karın içi sıvı örneğinin akış sitometrisi ile incelenmesi.

Figür 3. Kitle biyopsisi insizyon hattında oluşan lezyon.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

TP-11 Referans Numarası: 134

KOLAY ÇÜRÜK OLUŞUMU VE HAFİF KANAMALARLA BAŞVURAN HASTALARDA DÜŞÜK VON WİLLEBRAND ANTİJEN DÜZEYİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Mehmet Baysal, Nihan Alkış, Zafer Serenli Yeğen

Hematoloji Bölümü,bursa Şehir Hastanesi

Giriş: Von Willebrand faktöründe (VWF) nicel veya nitel olarak eksiklik olmasıyla karakterize olan Von Willerband hastalığı (VWH) en sık görülen kalıtsal kanama hastalığıdır. VWH 'ının en sık görülen tipi olan tip 1 VWH'ında VWF'ünde kısmi nicel eksiklik mevcut olup, plazma Von Willebrand Antijen (VWF:Ag) düzeyleri 30 IU/dl'nin altında saptanmaktadır. Son yıllarda VWF:Ag düzeyleri 30 ila 50 IU/dl arasında olan hastaların düşük VWF olarak adlandırılması gerektiği ileri sürülmektedir. Bu hastalarda kanama profili değişken olup; bazı hastalarda şiddetli adet kanamaları veya doğum sonrasında kanamalar görülebilmektedir. Düşük VWF'in altında yatan ve temelini oluşturan patogenez henüz tam ve net bir şekilde aydınlatılamamış olup; klinik olarak önemli olduğu düşünülen bu sorunu ortadan kaldırabilmek için çeşitli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de yukarıda ki bilgiler ışığında Hematoloji Polikliniğimize başvuran hastalarda düşük VWF olan hastaları ve klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 1 Mayıs 2020 ve 1 Ağustos 2020 tarihleri arasında Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji polikliniğine başvuran ve ISTH kanama değerlendirme aracı skorları 2 ila 6 arasında olan 24 hasta değerlendirildi. Hastaların hepsi kolay morarma, berelenme veya adet kanamalarının fazla olması sebebiyle diğer polikliniklerden danışılan hastalardı. Hastaların hepsinin Protombin zamanı, Aktive parsiyel trombopastin zamanı, fibrinojen ve di dimer düzeyleri normaldi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların hepsi kadın olup; hastaların ortalama yaşı 30,2 idi (19-49). Hastaların VWF:Ag düzeyleri 24 ila 201 arasında değişmekle birlikte ortalama VWF:Ag düzeyi 87,1 IU/dl idi. VWF:Ag düzeyi 30 ila 50 IU/dl olan 3 hasta mevcuttu. Bir hastanın VWF:Ag düzeyi 30 IU/dl'nin altında saptandı. Düşük WVF düzeyinin 0 kan grubu olan hastalarda daha sık görülmesi sebebiyle hastaların kan grupları da değerlendirilmeye alındı. Çalışmamızda ise WVF:Ag düzeyleri 30-50 IU/dl olan hastaların ikisi A Rh pozitif, biri B Rh pozitif kan grubuna sahipti. VWF'ün östrojen başta olmak üzere bir çok etmenden etkilenebilmesi sebebiyle VWF:Ag düzeyleri 30-50 IU/dl arasında olan 3 hastanın VWF:Ag testleri tekrarlandı ve bu hastaların test sonuçları yine 30-50 IU/dl arasında saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Düşük WVF yeni tanımlanmakta olup; düşük VWF olan hastalardaki kanamalar ve WVF:Ag düzeyleri arasındaki ilişki henüz net bir şekilde açıklanamamaktadır. VWH hastalığı zaten tanı koymakta zorlanılan ve göz ardı edilebilen bir hastalıktır. Tanımlanan bu yeni sınıflama ile klinikte tam olarak tanı koyulamayan bazı hastalardaki sorunların daha kolay açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Kısıtlı sayıda hastayı içeren çalışmamızda kolay morarma ve berelenme ile başvuran hastaların %12'sinde düşük VWF düzeyi saptadık. Düşük VWF düzeyi değişik düzeyde kanama fenotipleriyle karşımıza çıkabilmekte olup; Kanama sorunları ile başvuran hastalarda akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Von Willebranda Faktör,

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-13 Referans Numarası: 42

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA SEKONDER İMMUNYETMEZLİK SIKLIĞI: EVRE VE TEDAVİ İLİŞKİSİ

Osman Yokuş, İstemi Serin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL), en sık görülen hematolojik malignitelerden biridir. KLL hastalarında serum immünoglobulin düzeyleri, hem hastalığın kendisi hem de kullanılan kemo-immünoterapötik ajanlar nedeniyle zamanla azalır. Amaç: Hipogamaglobulinemi ile hastalık evresi ve kemo-immünoterapiler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlandı. Materyal ve Metod: Veriler 2008-2019 yılları arasında takip edilen 74 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Tüm parametreler

(demografik özellikler, RAI evreleri veya tedavi alt tipleri) ile serum IgG düzeyleri arasındaki ilişki analiz edildi. Sonuçlar: 74 hastanın 32'si tedavi almıştır. 22 hasta sadece rituksimab veya rituksimab ile kombine tedavi altındaydı ve 10 hasta sadece kemoterapötik ajanlarla tedavi edildi. Tanı sırasında hipogamaglobulinemi sıklığı %5.4, tedavi alan hastalarda ise bu oran %55 idi. Hipogamaglobulinemi ileri evrelerde anlamlı olarak daha yüksekti. Rituksimab hastalarında daha fazla IgG düşüşü gözlenmiştir. Tartışma ve Sonuç: İleri evre ve tedavi endikasyonu olan hastalarda, serum IgG düzeyi; Rai evrelemesine göre özellikle rituksimab alan hastalarda anlamlı olarak düşüktü. Bazal IgG'ye ek olarak, tedavi ve takip süresi boyunca immünoglobulin düzeyleri kontrol edilmelidir. Erken intravenöz immünoglobulin replasmanı, sekonder immün yetmezliğe bağlı ciddi enfeksiyon ataklarını azaltmak için önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: KLL, İmmunyetmezlik, Evre, Tedavi

Kaynaklar

1. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: Should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? J Clin Immunol. 2014 Apr;34(3):277-82. doi: 10.1007/s10875-014-9995-5.
2. Forconi F, Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. Blood. 2015;126(5):573-581. doi:10.1182/blood-2015-03-567388
3. Tsai HT, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A, Hayes RB, Marti GE, Albitar M, Ghia P, Rajkumar SV, Landgren O. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. Blood. 2009 Dec 3;114(24):4928-32. doi: 10.1182/blood-2009-08-237651.
4. Vanura K, Rieder F, Kastner MT, Biebl J, Sandhofer M, Le T, Strassl R, Puchhammer-Stöckl E, Perkmann T, Steininger CF, Stamatopoulos K, Graninger W, Jäger U, Steininger C. Chronic lymphocytic leukemia patients have a preserved cytomegalovirus-specific antibody response despite progressive hypogammaglobulinemia. PLoS One. 2013 Oct 23;8(10):e78925. doi: 10.1371/journal.pone.0078925.
5. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SE et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Blood. 2015 Nov 5;126(19):2213-9. doi: 10.1182/blood-2015-04-639203. Epub 2015 Sep 3. Erratum in: Blood. 2016 Aug 18;128(7):1020.

İstatistiksel Analiz Sonuçları

		IgG- Normal		IgG- Düşük		*p*
		n	%	n	%	
Yaş	**<65**	32	45.7 %	1	25.0 %	*0.624*
	≥65	38	54.3 %	3	75.0 %	
Cinsiyet	**Female**	30	42.9 %	2	50.0 %	*1.000*
	Male	40	57.1 %	2	50.0 %	
Rai Evresi	**0**	22	31.4 %	0	1. %	***0.000***
	I	15	21.4 %	0	1. %	
	II	24	34.3 %	1	25.0 %	
	III	6	8.6 %	0	0.0 %	
	IV	3	4.3 %	3	75.0 %	
Tedavi	**Hayır**	42	60.0 %	0	1. %	***0.031***
	Evet	28	40.0 %	4	100 %	
	Rituximab	19	27.1 %	3	75.0 %	
	Non-Rituximab	9	12.9 %	1	25.0 %	

İstatistiksel Analiz Sonuçları

		Tedavi (-)		Tedavi (+)		*p*
		n	%	n	%	
IgG	**Normal**	42	100.0 %	9	45.0 %	***0.000***
	Düşük	0	0 %	11	55.0 %	

		Rituximab		Non- Rituximab		*p*
		n	%	n	%	
Bazal IgG Seviyesi	**Normal**	19	86.4 %	9	90.0 %	*1.00*
	Düşük	3	13.6 %	1	10.0 %	
Tedavi Sonrası IgG Seviyesi	**Normal**	3	23.1 %	6	85.7 %	***0.007***
	Düşük	10	76.9 %	1	14.3 %	

		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		*p*
		n	%	n	%	
IgG Level	**Normal**	17	85.0 %	9	45.0 %	***0.008***
	Düşük	3	15.0 %	11	55.0 %	

		Tedavi Öncesi		Tedavi Öncesi		*p*
		n	%	n	%	
Rituximab						
IgG Level	**Normal**	10	76.9 %	3	23.1 %	***0.008***
	Düşük	3	23.1 %	10	76.9 %	
Non- Rituximab						
IgG Level	**Normal**	7	100.0 %	6	85.7 %	*0.317*
	Düşük	0	0.0 %	1	14.3 %	

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-14 Referans Numarası: 31

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINDA TANI ANI LENFOSİT SAYISI VE İMATİNİB MOLEKÜLER YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Dogu[1], Vahit Can Çavdar[3], Elif Suyanı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Amaç: Kronik miyeloid lösemi (KML), 9 ve 22. kromozomların translokasyonu ve granülositik serideki olgun hücrelerin aşırı üretimi ile karakterize miyeloproliferatif bir neoplazmdır. İmatinib, KML tedavisinde yeni bir döneme işaret eden, en başarılı hedefe yönelik tedavilerden birini temsil eder. KML prognoz ve tedavi yanıtının belirlenmesi amacıyla Hasford veya Sokal gibi birçok skorlama sistemi ve risk faktörü geliştirilmiştir. Tanıda mutlak lenfosit sayısı (MLS) ile imatinib moleküler yanıtl arasındaki ilişkiyi prognostik bir faktör olarak değerlendirmeyi amaçladık. Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010 ile Ocak 2020 arasında tanı konulan 108 kronik faz KML hastası incelendi. Hasta özellikleri, laboratuvar sonuçları, MLS ve tedaviye yanıt kaydedildi. Bulgular: Medyan MLS 4.665 / mm3 idi ve hastalar medyan MLS'ye göre ≤4.665 / mm^3 ve> 4.665 / mm / olmak üzere iki gruba ayrıldı. 3, 6, 12. ay yanıtları ve majör moleküler yanıtı (MMY) olan veya olmayan hastaların son durumları, lenfosit sayısı ≤4,665 / mm^3 ve> 4,665 / mm^3 olan iki grup arasında farklılık göstermedi. Sonuç: KML'ye yeni terapötik seçeneklerin dahil edilmesi, risk skorlama sistemlerinin iyileştirilmesini gerektirmektedir. Başlangıçtaki MLS ile KML'deki imatinib yanıtı arasında doğrudan bir ilişki bulunmamıştır. Ancak bu, imatinib alan KML hastalarında MLS'nin tanıdaki rolünü araştıran ilk çalışmadır. Ayrıca tanıdaki lenfosit alt gruplarının ve kemik iliği lenfosit sayısının araştırılması, KML hastalarında lenfosit sayısının risk değerlendirmesine katkısı hakkında daha kesin bir değerlendirmeyi mümkün kılabilir.

Anahtar kelimeler: İmatinib, Lenfosit, Moleküler Yanıt, Optimal, Warning, Failure

Kaynaklar

Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. Ann Intern Med. 2003 May 20;138(10):819-30. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00010

Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic discrimination in "good- risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799.

Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858. doi: 10.1093/jnci/90.11.850

Thapa B, Rogers HJ. Cancer, Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2019 Nov 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531464/

Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. Pharmacol Rev. 2003 Sep;55(3):401-23. Epub 2003 Jul 17. doi: 10.1124/pr.55.3.4

Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.

Tablo 1. Lenfosit sayısı ≤4,665 mm³ ve> 4,665 mm³ olan hastalarda imatinib tedavisine yanıtın karşılaştırılması

	≤4,665 /mm³ N= 54	> 4,665 /mm³ N=54	p Değeri
3. ay optimal yanıt, n, (%)	41 (38%)	40 (37%)	0.079
3. ay warning, n, (%)	2 (1.9%)	8 (7.4%)	
3. ay failure, n, (%)	10 (9.3%)	9 (90%)	
6. ay optimal, n, (%)	41 (38%)	41 (37.9%)	0.236
6. ay warning, n, (%)	2 (1.9%)	6 (5.5%)	
6. ay failure, n, (%)	11 (10.2%)	7 (6.5%)	
12. ay optimal, n, (%)	40 (37.4%)	40 (37.4%)	0.564
12. ay warning, n, (%)	1 (0.9%)	0 (0%)	
12. ay failure, n, (%)	12 (11.2%)	14 (13.1%)	

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

TP-15 Referans Numarası: 204

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE BOSUTİNİB KULLANIMINA İLİŞKİN KLİNİK DENEYİM VE PERSPEKTİFLER: TEK MERKEZ ÇALIŞMASI

İbrahim Ethem Pınar, Vildan Özkocaman, Fahir Özkalemkaş

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) başarısı, Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) kronik miyeloid lösemili (KML) hastalar için potansiyel olarak normal bir yaşam beklentisi sunar. TKİ'ye yanıt yüksek olmasına rağmen, hastalar tedaviye direnç veya toksisite yaşayabilirler. Bu nedenle tedavi seçiminde, TKİ'lerin uzun dönem etkisi ve hastaların tolerasyonu önemlidir.

Bosutinib, Src/Abl kinazların inhibisyonu ve c-Kit ile PDGF-R'ye karşı minimal inhibitör aktiviteye sahip ikinci nesil bir TKİ'dir. T315I ve V299L mutasyonu hariç imatinib direncine yol açan birçok mutasyonda etkilidir. En sık görülen yan etkiler diare ve hepatotoksisitedir. Daha önce en az bir basamak TKİ tedavisi alıp direnç veya intolerans gelişmiş olan Ph+ KML tedavisinde endikedir.

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında KML tedavisinde, ilaç direnci veya intoleransı nedeniyle Bosutinib ile takip edilen hastaların tedavi seyrinin değerlendirilmesi ve klinik araştırma sonuçlarıyla karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Bulgular:KML tanısı ile izlemde olan olgulardan Bosutinib tedavisi ile takipli hasta sayımız 8 kişidir. Hastalarımızın demografik özelliklerine baktığımızda bunların 5'i kadın idi. Yaş ortalaması 62,8 (29-86) yıl idi. KML nedeniyle takip süresi ortalama 12,1 (3-22) yıldı.

Tüm hastalar Bosutinib tedavisi başlandığında kronik fazda idi. Bosutinib tedavisi 1 hastada 2. basamakta, 3 hastada 3. basamakta, 4 hastada 4. basamakta kullanıldı. Bosutinib ile ortalama tedavi süresi 14 (7-33) aydı. Bosutinib tedavisinin endikasyonu hastaların tamamında önceki TKİ'ye karşı direnç nedeniyle idi.

Bosutinib'in advers olayları ve tolerabilitesi, klinik deney verileriyle benzerdi. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle ilaç kesilmedi. 3 hastada grade 1, 2 hastada grade 2 ve 1 hastada grade 4 ishal görüldü. 1 hastada grade 1 alerjik cilt reaksiyonu ve 1 hastada akut böbrek yetmezliği gelişti. İshal ve akut böbrek yetmezliği gelişen olguda mevcut tablo motilite azaltıcı tedavi (loperamid) ve hidrasyon ile geriledi.

Hastaların biri tam moleküler yanıt, ikisi majör moleküler yanıt, biri minör sitogenetik yanıt ve ikisi minimal sitogenetik yanıt ile izemdedir.

Sonuç ve Tartışma: KML'de Bosutinib, hem yeni tanı konmuş olan hastalar ve hem de önceki tedavilere karşı dirençli veya intoleransı olan olgular için uygun bir tedavi seçeneğidir. Çoğu hekim, kardiyovasküler veya solunum yolu hastalıkları olan hastalar için ikinci basamak tedavide Bosutinib'i düşünebilir.

Tedaviyi veren hekimin, hastayı önceden bilgilendirmesi ve böylece ortaya çıkacak yan etkileri daha az endişe verici ve daha yönetilebilir hale getirmesi tavsiye edilir. Yapılan bazı çalışmalarda doz azaltımı etkinlik açısından güvenli görünmüş ve gastrointestinal toksisite oranlarını düşürmede başarılı olmuştur.

Bu nedenlerle sonuç olarak Bosutinib, kendine özgü etki mekanizması ve yan etkilere sahip olmakla birlikte diğer TKİ'lere göre kabul edilebilir bir alternatif gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, Bosutinib, Tirozin Kinaz İnhibitörü

Tablo 1

HASTA	CİNSİYET	YAŞ
A. K.	Kadın	86
A. A.	Erkek	65
B. A.	Kadın	44
M. T.	Erkek	47
M. İ.	Erkek	29
N. P.	Kadın	76
R. K.	Kadın	78
Ş. S.	Kadın	78

Tablo 2

HASTA	Bosutinib Başlanma Tarihi	Bosutinib Takip Süresi	Toplam Takip Süresi	Bosutinib Öncesi Aldığı Tedaviler	Bosutinib Tedavisi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler
A. K.	15/01/2020	7 ay	15 yıl 4 ay	İmatinib	Grade 4 İshal, Akut Renal Yetmezlik
A. A.	19/12/2019	8 ay	22 yıl	İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib	Grade 1 Ödem, Grade 1 İshal
B. A.	22/01/2019	1 yıl 7 ay	3 yıl 1 ay	İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib	---
M. T.	18/01/2019	1 yıl 7 ay	17 yıl	İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib	Grade 1 İshal
M. İ.	07/01/2020	7 ay	3 yıl 1 ay	İmatinib ve Nilotinib	---
N. P.	13/12/2017	2 yıl 9 ay	8 yıl 2 ay	İmatinib ve Dasatinib	Grade 2 İshal
R. K.	23/10/2019	10 ay	6 yıl 10 ay	İmatinib ve Nilotinib	Grade 1 Allerjik Cilt Reaksiyonu, Grade 2 İshal
Ş. S.	28/11/2019	9 ay	22 yıl	İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib	Grade 1 İshal

Tablo 3

HASTA	Bosutinib Tedavi Öncesi PCR	Son PCR	Son Durum
A. K.	%14,4	%4,6	Tam Hematolojik Yanıt, Kısmi Sitogenetik Yanıt
A. A.	%31,16	Pandemi Nedeniyle Polikliniğe Başvurusu Yok.	Tam Hematolojik Yanıt, Minimal Sitogenetik Yanıt
B. A.	%16,07	%0,84	Tam Hematolojik Yanıt, Kısmi Sitogenetik Yanıt
M. T.	%36,50	%2,59	Tam Hematolojik Yanıt, Minimal Sitogenetik Yanıt
M. İ.	%1,89	%0,79	Major Moleküler Yanıt
N. P.	%2,19	%0,14	Major Moleküler Yanıt
R. K.	Negatif	Negatif	Tam Moleküler Yanıt
Ş. S.	%58,49	Pandemi Nedeniyle Polikliniğe Başvurusu Yok.	Tam Hematolojik Yanıt, Minör Sitogenetik Yanıt

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-16 Referans Numarası: 143

LENFOMA VE MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA KAN SAYIMININ MOBİLİZASYON KARAR AŞAMASINDAKİ ROLÜ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tarık Onur Tiryaki[1], Ahmet Burak Dirim[2], Çağlar Ünal[2], Simge Erdem[1], Senem Altay Dadın[3], İpek Yönal Hindilerden[1], Mustafa Nuri Yenerel[1], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1], Meliha Nalçacı[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Terapötik Aferez Ünitesi

Giriş ve Amaç: Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), lenfoma ve multipl miyelom (MM) hastalarında önemli bir tedavi modalitesidir. Otolog kök hücre toplama yöntemleri lökoferezin 5 saati aşmaması, en fazla 4 lökoferez işlemi yapılması netleşmiş ve kılavuz doğrultusunda belirlenmiştir. Özellikle mobilizasyon başarısızlık riski yüksek veya yüksek miktarda CD34+ hücre toplama hedefli hastalarda büyük hacim lökoferez (toplam hacmin 4.0-5.3 katı) önerilmektedir. Ancak geniş hacim ile toplanan yüksek hacimdeki ürün, fazla miktarda dimetil sülfoksit (DMSO) transfüzyonu nedeni ile her hastada uygun değildir. Günümüzde genellikle aferez günü çevre kanı CD34+ sayısı, aferez ürün CD34+ içeriği ön bilgi sağlayıcı veri olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda kök hücre mobilizasyon amaçlı değerlendirme aşamasındaki kan sayımı bulgularının mobilizasyon başarısına etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Mart 2014 - Şubat 2017 tarihleri arasında OHKHN mobilizasyon amaçlı yatırılan 85 MM ve lenfoma hastasının verileri geriye dönük taranmıştır. Mobilizasyon lenfoma hastalarında kurtarıcı rejim, MM hastalarında tek başına granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) veya siklofosfamid + G-CSF ile yapılmıştır. Lökoferez ürünü toplam CD34+ hücre sayısının 3 gün ardışık aferez işlemine rağmen $2x10^6$/kg altında olması mobilizasyon başarısızlığı kabul edilmiştir. Toplam CD34+ hücre içeriğinin 2-$5x10^6$/kg arası olması yeterli mobilizasyon, $5x10^6$/kg üzeri olması ideal mobilizasyon olarak kabul edilmiştir.

Mobilizasyon kararı sırasında kan sayımı ve aferez sırasında biyokimyasal değerler incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 53 MM, 7 Hodgkin Lenfoma (HL), 25 Hodgkin dışı Lenfoma (HDL) olgusu dahil edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları, daha önce aldıkları kemoterapi rejim ve sayıları benzer özellikte olup, olguların hepsinde toplama öncesinde kemik iliği infiltrasyonu dışlanmıştır. Toplanan ortalama CD34+ hücre sayımı 5.3 $x10^6$/kg'dır. Hastaların %7.1'inde (n=6) yeterli mobilizasyon, %84.7'sinde (n=72) ideal mobilizasyon elde edilebilmiştir. Hastaların %8.2'sinde (n=7) mobilizasyon başarısız kalmıştır. Mobilizasyon başarısızlığı görülen hastaların 3'ünde (%12) HDL, 4'ünde (%7.5) MM tanısı mevcuttu. MM hastalarında mobilizasyon başarısızlığı gelişen 4 olgunun birinde ikinci sıra tedavi olarak 3 kür lenalidomid ve üçünde pelvik bölgeye radyoterapi öyküsü mevcuttu.

Mobilizasyon başarılı olgularda mobilizasyon kararı sırasında bakılan hemoglobin, nötrofil ve lökosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Trombosit sayısı ile mobilizasyon başarısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.605). Kök hücre toplama gününde bakılan laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi mobilizasyon başarısı elde edilenlerde anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tartışma: Hücreselliği az bir kemik iliğinde histolojinin sıcak alanı kapsayan bölgeden olması halinde mobilizasyonun başarısız kalma riski vardır.

Çalışmamızda mobilizasyon kararı sırasında kan sayımı parametrelerinden lökosit, nötrofil ve hemoglobin değeri ile mobilizasyon başarısı ilintili bulunmuştur. Bu veri dolaylı kemik iliği işlevini yansıtabilir. Aferez öncesi LDH düzeyinin mobilizasyon başarısını ön gördürmede yardımcı bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), Mobilizasyon başarısızlığı.

Tablo 1.

	Mobilizasyon başarısızlığı (n=7)	*Yeterli ve ideal mobilizasyon (n=78)*	*p*
Yaş	58.2 (44-67)	55 (22-71)	0.532
Cinsiyet (K/E)	2/5	30/48	0.197
Tanı (MM/NHL/HL)	4/3/0	49/22/7	0.114
Radyoterapi alan hasta sayısı (n,%)	3, 42.8	28, 35.8	0.702
Radyoterapi alan hastaların dağılımı MM/NHL/HL	3/0/0	23/4/1	
Kemoterapi rejim sayısı	2.28 (1-3)	1.97 (1-3)	0.253
Mobilizasyon rejim öncesi Lökosit sayısı	3900 (2600-11300)	5850 (1400-13400)	0.011
Mobilizasyon rejim öncesi Nötrofil sayısı	2300 (1600-5900)	3700 (700-12000)	0.008
Mobilizasyon rejim öncesi Trombosit sayısı	199000 (108000-334000)	220000 (69000-470000)	0.605
Mobilizasyon rejim öncesi Hemoglobin sayısı	10.8 (9.3-11.7)	12.1 (8.1-15.0)	0.023
Mobilizasyon günü LDH değeri	261 (117-450)	387 (138-727)	0.020
Mobilizasyon günü CRP değeri	35.8 (1-63)	32.7 (1-189)	0.345
Mobilizasyon günü ALP değeri	108.4 (45-156)	121.9 (35-605)	0.898

TP-17 Referans Numarası: 202

MAKROFAJ AKTİVASYON SENDROMU İLE BAŞVURAN İMCD VARYANTI OLGUSU; TAFRO SENDROMU, GEÇ AMA SÜREĞEN YANIT

Mustafa Altınkaynak[1], Ahmet Burak Dirim[2], Gülçin Yegen[3], Ahmet Gül[4], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[5], Cemil Taşcıoğlu[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Nefroloji Bilim Dalı
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Abd
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Romatoloji Bilim Dalı
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multisentrik Castleman Hastalığı (MCD) sistemik inflamasyon bulguları ile ortaya çıkan lenf düğümü biyopsisi ile tanı alan nadir, neoplazik olmayan bir lenfoproliferatif hastalıktır. HHV-8 negatif MCD, idyopatik MCD olarak isimlendirilmiştir (1, 2). TAFRO sendromu bu grupta yer almaktadır ve patogenezinde rol oynayan yaygın sitokin salınımı (3) ilişkili klinik bulgularla -Trombositopeni, Anazarka tipi ödem, kemik iliğinde Fibroz, Renal yetersizlik ve Organomegali- tanınmaktadır. Burada makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) kliniği ile ortaya çıkan geç ama süreğen yanıt elde edilen bir TAFRO sendromu olgusu sunuldu.

Olgu: 56 yaşında, erkek hasta 3 aydır nedeni bilinmeyen ateş, karın ağrısı, oligoanüri şikayeti ile başvurdu. Karın ağrısı nedeni ile 3 ay önce apendektomi olmuş. Karın ağrısı süren hastada asit saptanması ve azot retansiyonu intraabdominal sepsis tanısına yönlendirmiş. Antimikrobiyal tedaviye yanıtsızlık, ateş, asit, böbrek yetersizliği bulgularına MAS'a ilerleyiş eşlik etmiş. Sitokin uzaklaştırma amaçlı plazmaferez ve steroit başlanmış. Yakınmalarında azalma tanımlayan hasta ileri inceleme amaçlı değerlendirildi. Zayıf, soluk idi. Hastada generalize lenfadenomegali (LAM), hepatomegali, asit ve iki taraflı plevral effüzyon saptandı. Ağır anemi (hgb: 7.1g/dL), trombositopeni (4000/µl), akut faz reaksiyonu (CRP: 130 mg/dl, fibrinojen: 433 mg/dl, ferritin: 2535ng/ml, trigliserid: 401 mg/dL) ve böbrek yetersizliği (kreatinin: 2.4mg/dl) birlikte idi. Efüzyon incelemeleri eksuda özelliği gösterdi, atipik hücre yoktu. MAS'ı uyaracak EBV, CMV, HSV, HIV, HBV, HCV negatif sonuçlandı. Otoimmun ve malign hastalık taraması başlatıldı. Kemik iliği hemafagositoz, sellülarite ve fibroz doku artışı gösterdi. Lenf düğümü biyopsisinde regresif germinal merkezler, politipik plazma hücre artışı, fokal EBER pozitifliği saptandı ve HHV-8 (-) izlendi. Görüntülemede yaygın LAM mevcuttu. MAS ile seyreden iMCD varyantı TAFRO sendromu düşünüldü. Hızla önce 1mkg/kg/gün daha sonra 500mg/gün metilprednizolon uygulandı. Klinik ve laboratuvar yanıt alınmayan hastaya anti-sitokin tedavi anti-IL1ß 100mg/gün başlandı. Hastayı zorlayan asit için boşaltıcı parasentez yapıldı. Belirgin klinik ve laboratuar düzelme gözlendi. Ancak tam düzelme olmaması dikkate alınarak ritüksimab 375mg/m2/hafta 8 hafta uygulandı. Trombositopeninin sürmesi nedeni ile ivlg uygulandı. Trombositopenide toparlama 11.haftada başladı. Steroit, anti-sitokin ve anti CD20 tedavisine geç ve tam olmayan yanıt nedeni ile siklosporin tedavisine geçildi. Klinik 6.ayda tamamen düzelme elde edilen hasta halen siklosporin altında 20. ayında izlenmektedir (Tablo 1).

Sonuç: Yaygın sıvı birikiminde sitokin salınımı özellikle VEGF salınımı akla gelmeli ve bu sitokin salınımına yol açan hastalıklar ile klinik değerlendirilmelidir. TAFRO sendromunun nadir, MAS ile seyrinin bildirilmemiş olması, çoğul tedaviye geç yanıt ve sitokin azalması sağlayan boşaltıcı parasentezin faydalanım sağlaması klinik deneyime katkı olarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Makrofaj Aktivasyon Sendromu, İdyopatik Multisentrik Castleman Hastalığı, TAFRO Sendromu

Kaynaklar

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer. 1956 Jul;9(4):822-30.
2. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Yoshida I, Moro H, Nikkuni K, Takai K. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. American Journal of Hematology. 2016 Feb;91(2):220-6.
3. Iwaki N, Gion Y, Kondo E, Kawano M, Masunari T, Moro H, Nikkuni K, Takai K, Hagihara M, Hashimoto Y, Yokota K. Elevated serum interferon γ-induced protein 10 kDa is associated with TAFRO syndrome. Scientific reports. 2017 Feb 13;7:42316.

Tablo 1. Tedavi rejimi ve laboratuvar yanıt çizelgesi

	Başvuru	2. hafta	4. hafta	6. hafta	8. hafta	10. hafta	11. hafta	12. hafta	6. ay	10. ay	20. ay
Tedavi rejimi	*-MP 2x40 mg*	*-MP 500 mg (3 gün) -MP 60 mg (idame) -CsA 2x100 mg -Anakinra 100 mg*	*-MP 60 mg -CsA 2x100 mg -Anakinra 100 mg*	*-MP 48 mg -CsA 2x100 mg -Anakinra 100 mg -Boşaltıcı parasentez*	*-MP 36 mg -CsA 100 mg -Anakinra 2x100 mg -Rituximab 375 mg/m² -Boşaltıcı parasentez*	*-MP 26 mg -CsA 2x100 -Anakinra 2x100 mg -Rituximab 375 mg/m² -Boşaltıcı parasentez -IVIG 1 mg/kg*	*-MP 22 mg -CsA 2x100 mg -Anakinra 2x100 mg (gün aşırı) -Rituximab 375 mg/m²*	*-MP 16 mg -CsA 2x100 mg -Rituximab 375 mg/m²*	*-CsA 2x100 mg*	*-CsA 2x100 mg*	*-CsA 150 mg/gün*
Hemoglobin (g/dL)	9.3	7.6	8.4	7.1	7.3	8.5	7.9	9.5	15.3	17	17.3
Trombosit	4000	4400	1310	19200	25000	22000	57000	93000	148000	202000	150000
Kreatinin (mg/dL)	2.4	0.8	0.9	1.2	1	0.6	0.5	0.8	1	1	1
Albümin (gr/dL)	2.0	2.6	2.9	2.6	2.5	2.6	3.1	3.2	3.8	4.0	4.5
CRP (mg/L)	220	21	40	48	92	18	10	6	3	3	6
ESR (Mm/saat)	130			148						28	
Ferritin (ng/dL)	2586				2393			1500	1010	1100	918
Proteinüri (gr/gün)	0.7							0.3			0

MP: Metilprednizolon, CsA: Siklosporin, IVIG: İntravenöz immunglobulin

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

TP-18 Referans Numarası: 198

METOTREKSATLA İNDÜKLENEN MUKOZİT FARE MODELİNDE IL-22 OVEREKSPRESYONU VEYA VİTAMİN D'NİN TERAPOTİK ETKİLERİ

Ebru Yılmaz[1], Zehra Büşra Azizoğlu[2,3], Kübra Aslan[2,3], Şerife Erdem[3], Yeşim Haliloğlu[2,3], Pınar Alisan Suna[4], Kemal Deniz[5], Abdulkadir Taşdemir[6], Sedat Per[5], Ahmet Eken[2,3], Ekrem Ünal[1], Musa Karakükcü[1], Türkan Patıroğlu[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı
[2]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[3]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı
[5]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı
[6]Kayseri Üniversitesi Mustafa Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu Kimya Ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü

Giriş Mukozit oluşumu kanser tedavisinde uygulanan kemoterapi ve nakil tedavilerinde sıklıkla görülen bir yan etkidir. Mukozitin önüne geçebilmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında ağız hijyenine özen göstermek, anti-enflamatuvar, anti-apoptotik, hücre koruyucu ve antioksidan ajanların kriyoterapi ve fiziksel terapide kullanılması ve büyüme faktörlerinin uygulanması sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin hiçbiri mukozit tedavisinde etkin sonuçlar ortaya koymamaktadır. Bundan dolayı yeni metodların ortaya koyulması veya mevcut yöntemlerin iyileştirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda Vitamin D, yardımcı T hücreleri (Th17), doğal lenfoid hücreler gibi mukoza yerleşik hücreler ve interlökin-22 (IL-22) sitokininin mukoziti düzenleyici etkileri Vitamin D reseptörü veya IL-22'nin knockout fare modellerinde gösterilmiş ancak profilaktik ve temporal IL-22 overekpresyonu veya Vitamin D suplementasyonunun terapötik etkisi henüz bir in vivo çalışmada gösterilmemiştir.

Amaç Bu çalışmada kemoterapi kaynaklı mukozit modelinde vitamin D enjeksiyonu ve IL-22 overekspresyonunun terapotik etkileri in vivo fare modelinde test edilmiştir.

Metod Balb/c farelere günlük olarak intraperitonal vitamin D enjeksiyonu yapılmıştır. Başka bir gruba ise hidrodinamik IL-22 plazmit enjeksiyonu uygulanmıştır. Mukozit oluşumu metotreksat verilerek indüklenmiştir. Kilo kaybı, bağırsak histopatolojisi, IL-22, IL-17A, GM-CSF sitokinlerinin protein seviyeleri bağırsak dokusunda incelendi. Bağırsaktaki IL-23, IFN-γ, TNF-α ve IL-10 sitokinlerinin gen ifadesi real time qPCR yapılarak ölçüldü. İntestinal lamina propria B hücresi, nötrofil ve total doğal lenfoid hücre miktarları hesaplandı.

Bulgular Günlük vitamin D uygulanması intestinal enflamasyonu önemli ölçüde azaltmış ve intestinal IL-22 miktarlarını artırmıştır. Hidrodinamik enjeksiyonla temporal olarak IL-22'nin overekspresyonu intestinal IL-22 miktarlarıını artırsa da bu artış Vitamin D ile sağlanandan daha sınırlı olmuş ve mukozite karşı koruyuculuğu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır.

Sonuç Araştırmalarımıza göre; bu çalışma vitamin D beslenmesi ve IL-22 overekspresyonunun farelerde in vivo olarak metotreksat kaynaklı mukozit oluşumu üzerine terapotik etkilerinin test edildiği ilk çalışmadır. Ayrıca mukozit hastalarında vitamin D ve rekombinant IL-22'nin etkilerinin test edileceği çalışmaların temelini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mukozit, Metotreksat, IL-22, Vitamin D,

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-19 Referans Numarası: 112

MULTİPLE MYELOM TANILI HASTALARDA FLORESAN İN SİTU HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE SAPTANAN 13. KROMOZOM DELESYONU SIKLIĞI

Yusuf Coşkun[1], Güven Çetin[2]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Amaç: Multipl myelom (MM) kemik iliğinde tek bir plazma hücre klonunun proliferasyonu sonucu gelişen, serum ve/veya idrarda monoklonal protein varlığı ile karakterize malign bir hastalıktır. Kromozom 13 monoallel kaybı (del 13) ya da uzun kolunda kayıp (del 13q) standart kemoterapi ile tedavi verilen hastalarda güçlü negatif prognostik özellik gösterir. Yeni tespit myelom hastalarının yaklaşık yarısında floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle del 13 ya da del 13q saptanır. Biz bu çalışmada myelom tanılı hastalarda.13. kromozom delesyonu oranlarını saptayarak klinik bulgular ile ilişkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç - Yöntem: Bu çalışmaya hematoloji polikliniğine başvuran uluslararası myelom çalışma grubu kriterlerine göre MM tanısı konulan ve takip edilen 42 hasta alınmış ve klinik, laboratuvar, patolojik ve genetik verileri retrospektif olarak kayıt altına alınarak incelenmiştir. Kromozom anomalileri FISH yöntemi ile incelenmiştir. (Yerel etik kurul no: 06.10.2010-5/1)

Bulgular: Hastaların 26'sı kadın (%61,9), 16'sı erkekti (%38,1). Hastaların ortalama yaşı 62 idi. Çalışmaya alınan 42 hastadan 30'unda del13 sonuçlarına ulaşılabildi, 6 hastada (%20) pozitif olarak saptandı. 24 hastada (%80) ise del13 gözlenmedi. 13. kromozom delesyonu çalışılan 30 hastanın 4'ü IgA, 19 tanesi IgG tipinde, del 13 saptanan 6 hastanın tamamı da IgG (2'si kappa, 3'ü lambda) tipinde tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Son çalışmalarla kıyaslandığında del13'ün çalışmamızda daha düşük olduğu görülmektedir. Yapılmış birçok çalışmada %30-50 arasında değişen oranlarda del13 saptanmıştır. Bulduğumuz %20 oranı literatürdeki verilerden düşük görülmekle birlikte myelom hastalarındaki del13 sıklığını yansıtması açısından değerlidir. Yeni tanı almış her myelom hastasında konvansiyonel sitogenetik inceleme ve FISH yöntemi ile sık rastlanan kromozom anomalilerinin analizinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, 13. kromozom delesyonu, FISH, Hipodiploidi

Erişkin Akut Lösemiler

TP-20 Referans Numarası: 86

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ, AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ HASTALAR İÇİN PROGNOSTİK BELİRTEÇTİR: ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF ANALİZ

Mesut Tığlıoğlu[1], Murat Albayrak[1], Fatma Yılmaz[1], Pinar Akyol[1], Buğra Sağlam[1], Merih Reis Aras[1], Abdülkerim Yıldız[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Servihan Doğan[2], İmdat Dilek[2]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
[2]Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) tanılı hastalarda hastalarda çok sayıda risk faktörü olmasına rağmen, tedavi kararlarında gerçekten yardımcı olabilecek yalnızca birkaç prediktif belirteç vardır. Bu çalışmanın amacı, kolayca bulunabilen laboratuvar parametrelerinin AML'li hastaların seyri ve prognozu üzerindeki etkisini incelemekti..

Hastalar ve metodlar: Demografik ve klinik özellikler, yanıt değerlendirmeleri ve sağkalım oranları analiz edildi. Parametrelerin sağkalım üzerindeki etkisi analiz edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya, yaş ortalaması 59 ± 16 yıl olan 81 (%54,7) erkek ve 67 (%45,3) kadın olmak üzere toplam 148 hasta dahil edildi. Medyan takip süresi 7,4 [2-87] aydı.

Kaplan Meier sağkalım analizine göre, medyan genel sağkalım (OS) 9.2 [5.8-12.6] aydı ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 8.6 [6.0-11.2] aydı. Cinsiyet, kemik iliği blast yüzdesi, ortalama trombosit hacmi (MPV), lenfosit-monosit oranı, tedavi rejimi ve tam remisyon (CR1) hem OS hem de PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip bulundu (p <0.05). Tam remisyona sahip olan hastalar, tam remisyona sahip olmayan hastalara göre daha düşük yaş, daha iyi ECOG performans durumu, daha düşük MPV, daha düşük laktat dehidrojenaz (LDH) değerine sahipken, çoğunlukla yoğun indüksiyon tedavisi aldılar (p <0.05). Lojistik regresyon analizine göre, sadece Ortalama trombosit hacmi (MPV) değerinin, LDH değerinin ve başlangıç tedavi rejiminin CR1 başarısı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu bulundu (p <0.05).

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, indüksiyon rejiminin yanı sıra, yalnızca MPV'nin hem Tam remisyon başarısı, hem de medyan genel sağkalım ve medyan progresyonsuz sağkalım dahil olmak üzere kısa ve uzun vadeli sonuçları etkilediği görüldü. Tanı anında yüksek MPV değeri olan hastalar daha dikkatli değerlendirilmeli ve yoğun indüksiyon tedavisi almaya teşvik edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, sağkalım, ortalama eritrosit hacmi

Kaynaklar

1. Board, P.P.T.E., Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®), in PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2019, National Cancer Institute (US).
2. Yamamoto, J.F. and M.T. Goodman, Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997–2002. Cancer Causes & Control, 2008. 19(4): p. 379-390.
3. Patel, J.P., et al., Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. New England Journal of Medicine, 2012. 366(12): p. 1079-1089.
4. Liersch, R., et al., Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults–biological significance and clinical use. British journal of haematology, 2014. 165(1): p. 17-38.
5. Yildiz, A., et al., Are the Conventional Risk Factors Still Valid for Acute Myeloid Leukemia Patients? Konuralp Medical Journal/Konuralp Tip Dergisi, 2020. 12(1).
6. Chen, C.-C., et al., Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. Annals of oncology, 2005. 16(8): p. 1366-1373.
7. Keating, M., et al., Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. Cancer, 1980. 45(8): p. 2017-2029.
8. Peterson, B. and C. Bloomfield, Prolonged maintained remissions of adult acute non-lymphocytic leukaemia. The Lancet, 1977. 310(8030): p. 158-160.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

TP-21 Referans Numarası: 285

OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI TROMBOSİTOPENİDE ELTROMBOPAG KULLANIMI

Melda Özkan, Murat Yıldırım, Tuba Bulduk, Bilge Uğur, Ebru Kılıç Güneş, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Transplantasyon sonrası trombositopeni önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) sonrası trombositopeni engraftman yetersizliği veya hastalık relapsı ile ilişkili olabilir. Eltrombopag immun trombositopenik purpura tedavisinde kullanımı onaylanmış bir trombopoietin reseptör agonistidir. Son yıllarda aplastik anemi (AA) tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir. Post-transplant trombositopenide eltrombopag kullanımında merkezimizin deneyiminin aktarılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde OHKHN uygulanmış ve takibinde trombositopeni nedeni ile eltrombopag tedavisi uygulanmış 2 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: OHKHN yapılan 2 hastadan 1'i erkek ve 1'i kadındı. Hastalar 58 ve 64 yaşlarındaydı. Hastalar multipl myelom tanısı ile takip edilmekte olup konsolidasyon amaçlı kısmi yanıt ile nakil yapılan hastalardı. Nakil öncesi trombositopenileri yoktu ve kemik iliği selülariteleri >%25 olarak değerlendirildi. Megakaryosit sayıları ve morfolojileri normaldi. Bir hastaya 2.2x10^6, diğer hastaya 3.26x10^6 CD34(+) kök hücre verildi. Nakil sonrası 2 hastada da trombosit engraftmanı gerçekleşmedi. Kemik iliği kontrollerinde selülarite >%25 ancak megakaryosit sayılarında azalma rapor edildi. Günaşırı trombosit replasman ihtiyacı olan hastalar için nakil sonrası eltrombopag kullanımı için endikasyon dışı onay alınarak bir hastada +35 ve diğer hastada +58.günde eltrombopag tedavisi başlandı ve tedavi sonrası trombosit replasmanı yapılmadı. İlk >20x10^3/uL trombosit değeri eltrombopag tedavisinin 13.gününde ve 18. gününde sağlandı. Hastalardan biri 50 mg eltrombopag dozu ile normal trombosit değerine ulaştı ancak 3 ay sonra takip dışı kaldı. Diğer MM hastası ise nakil sonrası eltrombopag tedavisinin 8.ayında trombosit değeri 49x10^3/uL olup 75 mg/gün eltrombopag tedavisine devam etmektedir.

Tartışma: OHKHN sonrası primer greft yetmezliği ile ilişkilendirilmiş trombositopenilerde eltrombopag kullanımı ile trombosit sayılarının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur ve bizim hastalarımızda da eltrombopag ile yanıt alınmıştır. Eltrombopag ile hastanın kendi kemik iliğinde megakaryosit artışı ve diferansiyasyonun sağlanması ile tam olarak güvenli olmayan trombosit donasyonundan kaçınılması sağlanmaktadır. Önemli bir morbidite, mortalite ve sürekli hastaneye gelerek transfüzyon bağımlısı olmanın getirdiği düşük yaşam kalitesine sebep olan OHKHN sonrası trombositopenide eltrombopag kullanımı etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Otolog kök hücre nakli, greft yetmezliği, eltrombopag, trombositopeni

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

TP-22 Referans Numarası: 170

PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ HASTALARINDA ERİTROSİT VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONU UYGULAMALARI

Şebnem Uysal Ateş[1], Özlem Tüfekçi[2], Şebnem Yılmaz[2], Veli Günal[3], Dilek İnce[4], Hatice Nur Olgun[4], Hale Ören[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında transfuzyon; gunluk pratikte çok sık uygulanan ve vazgeçilmez olan destek tedavilerinden biridir. Ancak kanser hastalarında transfuzyon için eşik değerler net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmamızda pediatrik hematoloji-onkoloji hastalarına uygulanan eritrosit ve trombosit transfuzyon sıklığını ve eşik değerleri belirlemeyi ve transfuzyon uygulamalarının klinik gidiş uzerine etkisini ve transfuzyon ilişkili komplikasyonları araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yontem: Çalışmaya 1 Ocak 2013 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylul Universitesi Tıp Fakultesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde kanser tanısı almış ve tedavisi sırasında en az bir kez eritrosit veya trombosit transfüzyonu uygulanmış olan lösemi tanılı 80 hasta ve lenfoma ve solid tümör tanılı 173 hasta dahil edilmiştir. Hasta verileri; klinik izlem dosyaları, kan bankası kayıtları ve probel bilgi sistemi aracılığı ile retrospektif olarak taranmıştır. Her bir transfüzyon öncesi hemoglobin (Hb) ve trombosit değerleri her bir hasta bazında ele alınmış ve hasta verileri kaydedilmiştir. Veriler, IBM ® SPSS ® 25 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Lösemi tanılı 80 (%31,6) hasta ve lenfoma ve solid tümör tanılı 173 (%68,4) hasta çalışmaya dahil edildi. Lösemiler grubunda toplam 1389 ünite eritrosit süspansiyonü (ES), 1357 ünite trombosit süspansiyonu (TS) uygulanmış olup lenfoma ve solid tümörler grubunda 1604 unite ES, 1243 unite TS uygulanmıştır. Losemi tanılı hasta grubunda ortalama ES ve TS kullanımları lenfoma ve solid tümör grubuna kıyasla anlamlı oranda fazla saptanmıştır (p<0.001). Lösemi grubunda transfüzyon oncesi ortalama Hb değeri 7,3±0,69 (6,2-11,7) g/dL; transfuzyon oncesi ortalama trombosit sayısı 22,8±6,95 (10,5-53,3) x10^3/mm^3 olarak belirlenmiştir. Lenfoma ve solid tumorler grubunda ise transfuzyon oncesi ortalama Hb değeri 8,2±1,21 (5-13,9) g/dL; transfuzyon oncesi ortalama trombosit sayısı 30±30,86 (4,3-260) x10^3/mm^3 saptanmıştır. Losemi hastalarının tanı anındaki trombosit değerleri ile toplam TS transfuzyon sayısı arasında negatif korelasyon saptanmış (p<0.001), Hb değeri ile ES transfuzyon sayısı arasında ilişki saptanmamıştır. Hastalar transfuzyon oncesi ortalama Hb ve trombosit değerlerine gore gruplara ayrılarak sağkalımları karşılaştırılmıştır. Losemi tanılı hastalarda transfuzyon oncesi ortalama Hb değeri >7,5 gr/dl olan ve ortalama trombosit sayısı ≥ 30 x10^3/mm^3 olan grupta, transfuzyon oncesi ortalama Hb değeri ≤ 7,5 gr/dl ve ortalama trombosit sayısı < 30

x10^3/mm^3 olan gruba kıyasla 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımlar anlamlı olarak daha duşuk bulunmuştur. Lenfoma ve solid tumorler grubunda ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda toplam eritrosit ve trombosit transfuzyon sayıları losemi tanılı hastalarda lenfoma ve solid tumor grubu hastalarına kıyasla daha yuksek saptanmıştır. Transfuzyon oncesi Hb ve trombosit eşik değerlerinin lenfoma ve solid tumor hastalarında losemi grubuna kıyasla daha yuksek olduğu bulunmuştur. Transfuzyon eşik değeri yuksek olan losemi hastalarında sağkalım sureleri daha duşuk bulunmuştur. Bu ilişkinin daha net ortaya konulabilmesi için daha homojen ve geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, pediatrik kanser hastalarında transfüzyon

Kaynaklar

1. Roubinian N, Carson JL. Red Blood Cell Transfusion Strategies in Adult and Pediatric Patients with Malignancy. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2016;30(3):529–40.
2. Lieberman L, Liu Y, Portwine C, Barty RL, Heddle NM. An epidemiologic cohort study reviewing the practice of blood product transfusions among a population of pediatric oncology patients. Transfusion. 2014;54(1):2736–44.
3. Bercovitz RS, Josephson CD. Transfusion Considerations in Pediatric Hematology and Oncology Patients. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2016;30(3):695– 709.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

TP-23 Referans Numarası: 290

SENKRON KLL VE PH NEGATİF MPN, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sedanur Karaman Gülsaran, Elif Gülsüm Ümit, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: KLL tanılı hastalarda sekonder malignite gelişimi genel popülasyona göre sık gözlenir. KLL'e ikincil gelişen Miyeloproliferatif Neoplazi (MPN) literatürde az bildirilmiştir. KLL'e ikincil Ph negatif MPN hastalık gelişen 5 hastamızı derledik.

Olgu 1: 72y erkek hasta mart 2010 tarihinde KLL evre 2 tanısı aldı. Dalak boyutu 28 cm olan ve ara ara flebotomi ihtiyacı olan hasta Jak-2 pozitif Polistemia Vera (PV) tanısı aldı. Masif splenomegalisi olan hastaya nisan 2010 tarihinde dalak lojuna Radyoterapi uygulandı. KLL için tedavisiz izleme alınan hasta PV açısından şubat 2011 tarihinde hidroksiüre başlandı. Tedaviye yanıt izlenmemesi üzerine mart 2015 tarihinde yapılan kemik iliği biyopsisinde retiküler lif artışı derece 3 olup, Postpolistemi Myelofibroz olarak raporlandı. Ekim 2015 tarihinde cildinde gelişen ülsere lezyondan biyopsi yapıldı, skuamoz cell karsinom tanısı aldı. Hastanın hidroksiüre tedavisi kesildi. Tedavisiz izlenen hastanın semptomatik splenomegalisi (27cm) olması nedenli ocak 2017 tarihinde ruksolotinib tedavisi başlandı. Ruksolotinib tedavisi altında MPN10 skoru: 43 puan ve dalak boyutunda gerileme saptanmayan hastaya aralık 2018'de splenektomi yapıldı. Bu süreçte hipogammaglobulinemi gelişen hastaya IVIG tedavisi verildi. Splenektomi sonrası abse gelişen hasta 20,02,2019 tarihinde exitus oldu.

Olgu 2: 69y erkek hasta 2003 yılında KLL evre 0 tanısı aldı. Hasta tedavisiz izleme alındı. Takiplerinde 2012 yılında polistemi gelişti. Jak-2 negatif olan hastanın kemik iliği biyopsisi KLL ve PV olarak raporlandı. Takiplerinde dalak boyutu 13,5cm olan hasta yılda 1-2 kez flebotomi ihtiyacı olmakta, KLL açısından tedavisiz izleme devam edilmektedir.

Olgu 3: 83y bayan hasta ağustos 2015 tarihinde KLL evre 1 tanısı aldı. Hasta tedavisiz izleme alındı. Nisan 2019 tarihinde trombositoz gelişen hastada CARL pozitif saptandı. Dalak boyutu normal olan hasta ET olarak değerlendirildi. KLL evre 1 olan hasta tedavisiz izlemde, Ph negatif MPN açısından hidroksiüre tedavisi ile takibe devam edilmektedir.

Olgu 4: 38y erkek hasta nisan 2015 tarihinde KLL evre 1 olarak tanı aldı. Tedavisiz izlemde iken lenfosit ikilenme hızı artan hastaya aralık 2016 tarihinde R-FC tedavisi başlandı. 4 kurs R-FC tedavisi sonrası remisyonda izlenen hastanın takiplerinde polistemi gelişti. PV olarak değerlendirilen hasta flebotomi ile takibe alındı. Dalak boyutu normal olan hasta şubat 2020 tarihinde nüks KLL olarak başvurdu. Yeni çalışılan FISH sonucunda 11q del ve SF3B1 saptandı. Hastaya 6 kurs Ritüksimab Bendamustin tedavisi verildi. Bu süreçte hipogammaglobunemisi gelişen hasta KLL açısıdan remisyonda olup, Ph negatif MPN açısından tedavi ihtiyacı gözlenmedi.

Olgu 5: 69y erkek hasta şubat 2016 tarihinde KLL Evre 1 tanısı alan hasta tedavisiz izleme alındı. Ekim 2019 tarihinde trombositozu gelişen hastanın Jak-2 pozitif ET olarak değerlendirildi. Dalak boyutu normal olan hasta hem KLL hem de Ph negatif MPN açısından tedavisiz takibe devam edilmekte.

Tartışma: MPN heterojen bir pluripotant kök hücre hastalıkları grubudur. Tabaczewski ve ark. hem lenfoid hem de miyeloid yolaklara farklılaşabilen ortak erken progenitör hematopoietik kök hücrede miyeloid ve lenfoid farklılaşmasını sağlayacak moleküler olaylarda meydana gelen "tigger hit" olasılığını hipotez etti. Bu hipoteze göre aynı kökene sahip ancak iki ayrı hastalık gelişmektedir.

İsviçrede yapılan çalışmada ilk tanısı KLL olan 18407 hastanın takiplerinde 2773 hastada sekonder malignite gelişti. Bu hastaların 53'ü myeloid malignite (AML, KML, MDS ve MPN) idi. Benzer şekilde 5 hastamızın da ilk tanısı KLL olup takiplerinde Ph negatif MPN gelişmiştir. KLL ve Ph negatif MPN ile bildirilen vakaların çoğu PV ve Miyelofibroz ile ilişkiliydi, nadir olarak ET bildirildi. KLL ile takip edilen hastaların tedavi ile küçülmeyen splenomegalisi olması, eritroid veya megakaryositer serilerde proliferasyon olması hastaların senkron Ph negatif MPN geliştiği akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Chronic Lymphocytic Leukemia Myeloproliferative Disorders

Kaynaklar

1. Greene, M.H., R.N. Hoover, and J.F. Fraumeni Jr, Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia—a possible immunologic mechanism. Journal of the National Cancer Institute, 1978. 61(2): p. 337-340.
2. Vianna, N.J. and L.J. Essman, Suppression of chronic lymphocytic leukemia by polycythemia vera. Cancer, 1971. 27(6): p. 1337-1341.
3. Taberner, D., J. Chang, and B. Otridge, Co-existent chronic lymphatic leukaemia with polycythaemia vera. Postgraduate medical journal, 1977. 53(618): p. 222-223.
4. Januszewicz, E. and F. Firkin, Dual presentation of polycythaemia vera and lymphatic leukaemia. Australian and New Zealand journal of medicine, 1980. 10(2): p. 209-211.
5. Gabrail, N.Y. and T.W. Martin, Coexistence of essential thrombocythemia and chronic lymphocytic leukemia. Acta haematologica, 1991. 85(1): p. 31-33.
6. Tabaczewski, P., S. Nadesan, and S.H. Lim, Zap-70 positive chronic lymphocytic leukemia co-existing with Jak 2 V671F positive essential thrombocythemia: a common defective stem cell? Leukemia research, 2009. 33(6): p. 854-855.
7. Zheng, G., et al., Second primary cancers in patients with acute lymphoblastic, chronic lymphocytic and hairy cell leukaemia. British journal of haematology, 2019. 185(2): p. 232-239.
8. Marcos, S.F., et al. Simultaneous presentation of chronic lymphocytic leukosis and essential thrombocythemia. in Anales de medicina interna. 1995.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

TP-24 Referans Numarası: 187

TEK MERKEZ PRİMER MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI DENEYİMİ

Serkan Ünal[1], Özgür Mehtap[1], Ayfer Gedük[1], Sinan Mersin[1], Merve Gökçen Polat[1], Kemal Aygün[1], Emel Merve Yenihayat[1], Hayrunnisa Albayrak[1], Meral Uluköylü Mengüç[2], Pınar Tarkun[1], Abdullah Hacıhanefioğlu[1]

[1]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
[2]Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş ve Amaç: Primer merkezi sinir sistemi lenfoması(PMSSL),tipik olarak beyin, gözler ve beyin omurilik sıvısı ile sınırlı, sistemik yayılımı olmayan nadir bir ekstranodal non-Hodgkin lenfoma alt tipidir. Geleneksel kemoterapi ve radyoterapiye karşı oldukça duyarlı olmasına rağmen, remisyonlar genellikle kısa sürelidir ve bu durum,tedavi yaklaşımlarındaki en temel problemdir.Biz burada tek merkezden takipli 11 PMSSL tanılı hastaya ait verileri sunmayı amaçladık.

Metod: Mayıs 2017-Temmuz 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bölümünden takipli 11 PMSSL tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların altısı erkek(E:%54), beşi kadındı(K:%46).Hastaların yaş ortalaması 55,6 olarak hesaplandı(44-70). 8 hastanın eşlik eden hipertansiyon,diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalıkları vardı (4 hasta DM:%36).Hastaların beşi KİBAS'a ait klinik bulgular ile

prezente oldu(%46).Hastaların tamamında diffüz büyük b hücreli lenfoma tespit edilmiştir. Hastaların %27'si (n:3) yüksek doz metotreksat (YDMTX) + sitarabin tedavisi alırken ikisine hem YDMTX+sitarabin ve ardından MATRix (metotreksat,sitarabin,tiotepa,rituksimab)protokolü uygulanmıştır. 2 hastaya R-MVP (rituksimab-metotreksat-prokarbazin-vinkristin) protokolü ve bir hastaya tek başına radyoterapi uygulanmıştır. Geri kalan hastalar tek başına MATRix protokolü ile takip edilmiştir. Hastaların %46'sı(n:5) sistemik kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi de almıştır. Sistemik kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi uygulanan beş hastadan dördü, ilk 6 ay içerisinde sepsis nedeniyle kaybedilmiştir ve bu hastaların hepsi en az bir kür YDMTX tedavisi almışlardır. Bu bulgu, YDMTX ile eş zamanlı radyoterapinin toksik etkilerinin fazla olacağını göstermektedir. Sadece MATRix protokolü uygulanmış erkek hastalardan birine, 4 kür tedavi sonrası otolog kök hücre transplantasyonu (OKIT) gerçekleştirilmiştir ve hasta nakil sonrası 9.ayında tam yanıt ile halen takip edilmektedir. Bir hastada, tek başına radyoterapi sonrası tam yanıt elde edilirken, tedavi sonrası 9.ayda progresyon gelişmiş olup, ibrutinib monoterapi başlanmıştır ve ibrutinib altında parsiyel yanıtlı olarak halen takip edilmektedir.

Toplam 7 hastada, radyoterapi ya da, iki ya da üç sıra kemoterapi sonrası yanıt değerlendirme kesitsel görüntülemeler ile yapılmıştır. 3 hastada tam yanıt (%27), iki hastada progresyon (%18) ve iki hastada parsiyel yanıt (%18) elde edilmiştir. Tüm bulgular ışığında yanıt durumunu belirleyecek ortak özellik, farklı tedavi protokollerinin etkisi ya da başka bir prognostik faktör bu hasta alt gruplarında tespit edilememiştir ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Hastaların ortanca sağ kalımı 12,5 ay olarak hesaplanmıştır(1 ay – 18,4 ay)

Sonuç: Gerek tanı, gerekse tedavi sürecindeki belirsizlikler ve zorluklar ile PMSSL, hematologlar için yönetimi zor bir süreç olmaya devam etmektedir.YDMTX etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemi olmasına rağmen, sitarabin, prokarbazin, rituksimab gibi ajanlarla kombine kullanımı daha iyi yanıtlar alınmasını sağlayabilir fakat veriler yeterli değildir. Eş zamanlı radyoterapinin toksik etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve gererkirse ertelenmelidir. OKİT, bir kez remisyon sağlanan olgularda erken nüksleri önlemek adına umut vaat edici olabilir ve uygun vakalarda mutlaka düşünülmelidir. Nüks vakalarda ibrutnib monoterapisi ile yüz güldürücü sonuçlar alınması mümkün olabilir. Herşeye rağmen, mevcut tedavi yöntemleri ile tedavide uzun süreli başarı sağlamak henüz zor gibi görünse de,yakın gelecekte yeni moleküllerin kullanıma girmesi ile PMSSL tedavisinde daha iyi yanıtlar elde edebilme imkanı bulunabilir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, santral sinir sistemi, metotreksat

Kaynaklar

1 - Primary CNS Lymphoma Christian Grommescorresponding author and Lisa M. DeAngelis, J Clin Oncol. 2017 Jul 20; 35(21): 2410–2418. Published online 2017 Jun 22. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7602

2- Primary CNS Lymphoma in the Elderly: The Challenge Siegal T.a · Bairey O.b,c, Acta Haematol 2019;141:138–145

https://doi.org/10.1159/000495284

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

TP-25 Referans Numarası: 260

TİP 1 GAUCHER HASTALIĞI'NDA HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE GAMMOPATİ SIKLIĞI

Maria Domenica Cappellini[1], Barry Rosenbloom[2], Marta Dragosky[3], Neal Weinreb[4], Monica Mcclain[5], Davorka Sekulic[6], Pramod Mistry[7], Ahmet Muzaffer Demir[8]

[1]Department Of Clinical Sciences And Community Health, Università Degli Studi Di Milano, Milan, Italya
[2]Cedars-sinai/tower Hematology Oncology, Beverly Hills, Ca, Usa
[3]Departamento De Oncohematología, Henry Moore Institute, Buenos Aires, Arjantin
[4]Departments Of Human Genetics And Medicine (hematology), University Of Miami Miller School Of Medicine, Miami, Fl, Abd
[5]Sanofi Genzyme, Cambridge, Ma, Abd
[6]Sanofi Genzyme, Cambridge, Ma, Abd
[7]Department Of Internal Medicine, Yale University School Of Medicine, New Haven, Ct, Abd
[8]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı, Edirne, Türkiye (misafir Yazar)

Gaucher Hastalığı'nda (GH) asit β-glukosidaz eksikliği, immünoaktif glukozilseramid ve glukozilsfingozinin doku makrofajlarında birikmesine, buna bağlı olarak da metabolik enflamasyona yol açarak ve multisistemik bir klinik fenotipik tablo oluşturmaktadır. 2005 yılında Uluslararası Gaucher İş Birliği Grubu'nun çalışmaları da (ICGG) dahil olmak üzere büyük ölçekli çok merkezli ve global pekçok çalışmada, hematolojik malignitelerinin prevalansı, özellikle de multipl miyelom (MM) ve lenfoma prevalansında artış olduğu bildirilmiştir. 15 yıl sonra bu konuyu yeniden gündeme getirmek; hasta izlemine ilişkin önerilerin iyileştirilmesi, GH tedavisinin uzun vadeli etkilerinin daha iyi anlaşılması ve hastalık mekanizmalarını incelemeye yönelik klinik destek sağlanması açısından önemlidir. Veri toplamaya yönelik yaptığımız bu çalışmadaki amaç, ICGG Gaucher Kayıt Sistemi popülasyonundaki, miyelom öncülü olan anlamı bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) sıklığı ve organ spesifik malignite insidansı ve malignite oluşmasının rölatif riskini belirlemektir.

ICGG Gaucher Kayıt Sistemi (NCT00358943), hastalığın şiddeti, tedavi durumu veya tedavi seçiminden bağımsız olarak GH hastalarına ait klinik, biyokimyasal, radyolojik özellikleri ve izlem sonuçlarını içeren gözlemsel, longitüdinal bir veri kayıt sistemidir. GH1 popülasyonundaki MGUS sıklığı, MM'ye dönüşümü ve solid tümörlerinin sıklığı, the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programında elde edilen ve Amerika Birleşik Devletleri popülasyonuna dayanan oranlarına göre değerlendirilmiştir. Düşük lökosit asit β-glukozidaz aktivitesi ve/veya *GBA1*'de biallelik mutasyon ile tanı alan GH1 hastalarından, değerlendirme tarihi ve maligniteye ilişkin verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma dönemi 1993-2019 yılları arasını kapsamıştır. Yaşa göre ayarlanmış insidans SEER verileri ile karşılaştırılmıştır.

Kayıt sisteminde çalışmaya uygun olan 1.998 hasta belirlenmiştir (%53,5 kadın; GH1 tanısı sırasındaki ortalama [SD] yaş =23,9 yıl [18,5]; hastaların %89'u GH'ye özgül tedavi almıştır). Gammopatiye ilişkin verileri bulunan (evet/hayır) 1.956 hastanın 218'inde (%11,1) gammopati belirlenmiştir. MGUS, 121 hastada (%6,2) saptanmış, MGUS tanısı sırasında ortalama yaşın 55,8 (yıl; SD=14,9) olduğu belirlenmiştir. 100.000 kişi-yıl başına, yaşa özgü oranlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Yirmi iki MM hastasından sadece 12'si (%54,5) daha önce MGUS tanısı bildirmiştir; MGUS ve MM tanıları arasındaki ortalama zaman aralığı 4,1 yıldır (SD = 4,5). Maligniteye ilişkin verisi (evet/hayır) bulunan 1.995 hastanın 245'i (12,3%) 20 yaş ve üzerinde tanı almıştır. Sözkonusu malignitelerin 61'i hematolojik malignite olarak belirlenmiş ve bu olguların çoğununu Hodgkin dışı lenfomanın (NHL, %41,0) ve MM'un (%34,4) oluşturduğu görülmüştür. NHL tanısı alan olguların ortalama yaşı 55,6 yıl (SD=13,0) iken, MM tanısı için ortalama yaş 62,0 yıldır (SD=10,5). 193 solid organ malignitesinin %24,4'ü bazal veya skuamöz hücreli deri kanseri ve %20,7'si ise meme kanseridir. SEER verileriyle yapılan yaşa göre ayarlanmış oran karşılaştırması, tüm maligniteler için daha yüksek oranlar göstermekle birlikte, olguların büyük bölümününü NHL, MM, karaciğer, renal hücreli ve melanomanın oluşturduğu belirlenmiştir (Tablo 2). Bununla birlikte, sözkonusu popülasyonda bildirilen akciğer ve prostat kanseri insidansı beklendiğinden daha düşük bir oranda saptanmıştır.

Bu bulgular, enzim replasman tedavisinin kullanımının yaygın olmasına rağmen GH1'li hastalarda MM ve NHL riskinin genel ABD popülasyonuna kıyasla tüm yaş gruplarında artmaya devam ettiğini göstermektedir. Karaciğer kanseri, renal kanser ve melanom riski de benzer şekilde artmıştır. Bu veriler ışığında; GH1 hastalarının takibinde kanser taraması yapılmasının önemli olduğunu ve sfingolipid substratları ve metabolitlerinin karsinogenez ve kanser immünolojisinde etkilerinin araştırılması gerektiğini vurgulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, anlamı bilinmeyen monoklonal gammopati, MGUS, multipl miyelom, Hodgkin dışı lenfoma

Tablo 1. 100.000 kişi-yıl başına, yaşa özgü oranlar (MGUS tanı sayısı parantez içerisinde gösterilmiştir; 1 MGUS hastası GD1 tanı tarihinin eksik olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır)

<50 yaş	(n=44)	89,5
50-59 yaş	(n=23)	40,1
60-69 yaş	(n=28)	55,7
70-79 yaş	(n=21)	91,6
80+ yaş	(n=4)	58,3

Tablo 2. Yaşa göre ayarlanmış gözlenen malignite oranının SEER oranı ile karşılaştırılması(Kayıt sistemindeki malignite sayılarının rölatif olarak düşük olması nedeniyle, zaman aralığını daraltmak için 1993-2019 çalışma dönemi seçilmiş ve bildirilen malignite olgularının %95'i bu zaman aralığı içinde kalmıştır. Değişen malignite oranlarını açıklayan ve çalışma dönemini kapsayan bir duyarlılık analizi sunabilmek için, karşılaştırmalarda 1995, 2005 ve 2015 SEER oranları kullanılmıştır.)

Malignite	*Kayıt Sistemi Olguları (n)*	*Kayıt Sisteminde Yaşa Göre Düzenlenmiş Gözlenen Oran (100.000 kişi yılı başına)*	*SEER Oranı (100.000 başına)*	*İnsidans Hızı Oranı (%95 GA)*
Tümü	217	673		
1995			472	1,4 (1,3; 1,6)
2005			466	1,5 (1,3; 1,6)
2015			422	1,6 (1,4; 1,8)
Hematolojik	65	178		
1995			41	4,3 (3,1; 6,0)
2005			43	4,2 (3,0; 5,8)
2015			42	4,3 (3,0; 6,0)
Multipl Myelom	21	62		
1995			5,6	11,0 (4,6; 26,0)
2005			6,2	10,0 (4,4; 22,8)
2015			6,7	9,2 (4,1; 20,4)
Hodgkin Dışı Lenfoma	27	60		
1995			19,8	3,1 (1,8; 5,1)
2005			20,2	3,0 (1,8; 4,9)
2015			19,5	3,1 (1,9; 5,2)
Karaciğer	9	25		
1995			4,3	5,8 (2,1; 16,1)
2005			6,9	3,6 (1,6; 8,5)
2015			8,0	3,1 (1,4; 6,9)
Renal Hücreli	14	39		Böbrek ve Renal Pelvis (SEER'de bu maligniteleri sınıflandırılmasında Kayıt Sisteminden farklı bir yöntem kullanılmıştır. Bu kategori, Kayıt sistemindeki renal hücre kategorisine en yakın benzerliği göstermiştir)
1995			10,7	3,6 (1,8; 7,1)
2005			13,5	2,9 (1,5; 5,3)
2015			15,5	2,5 (1,4; 4,5)
Meme (yalnızca kadınlar)	37	165		
1995			131	1,3 (1,0; 1,6)
2005			125	1,3 (1,0; 1,7)
2015			128	1,3 (1,0; 1,6)
Prostat (yalnızca erkekler)	19	120		
1995			997	0,12 (0,10; 0,15)
2005			794	0,15 (0,12; 0,18)
2015			452	0,27 (0,22; 0,32)
Melanom	19	60		
1995			15,9	3,8 (2,2; 6,5)
2005			20,4	2,9 (1,8; 4,8)
2015			23,1	2,6 (1,6; 4,2)
Kolorektal	11	27		
1995			52,2	0,50 (0,32; 0,80)
2005			47,3	0,57 (0,35; 0,91)
2015			36,7	0,73 (0,44; 1,20)
Akciğer	5	20		
1995			65,0	0,31 (0,19; 0,51)
2005			59,0	0,34 (0,21; 0,57)
2015			47,7	0,42 (0,25; 0,71)

46. ULUSAL HEMATOLOJİ KONGRESİ

SANAL KONGRE

Bildiri Özetleri
Poster Bildiriler

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-001 Referans Numarası: 173

ELTROMBOBAG TEDAVİSİNİN NADİR YAN ETKİSİ, MYELOFİBROZİS

Tarık Ercan, Asu Fergün Yılmaz, Fatma Arıkan, Özen Oruç, Özlem Candan, Tayfur Toptaş, Işık Atagündüz, Tülin Fıratlı Tuğlular

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: İmmun trombositopenik purpura (ITP), trombositlere karsı oluşan otoantikorların trombositlerin yasam sürelerini kısaltması sonucu gelişen ve trombositopeni ile seyreden edinsel bir hastalıktır. ITP'de endikasyon almış eltrombobag, trombopoetin reseptör agonistidir. TPO reseptörünü aktive ederek trombosit yapımını artırırlar. Eltrombobag, kabul edilebilir ve yönetilebilir yan etki profiline sahip olmasına karşın literatürde eltrombobag ilişkili kemik iliğinde retikülin lif artışı ve fibrozis vakaları bildirilmiştir.

Olgu Sunumu: 42 yaşında bilinen kronik hastalığı olmayan kadın peteşi ve spontan ekimoz ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Yapılan hemogramda beyaz küre (WBC),Hemoglobin (HGB) normal,trombosit (PLT) 17.000 saptandı ve sekonder nedenler ekarte edilerek hastaya ITP tanısı kondu. ITP tanısıyla sırasıyla prednizolon,eltrombobag,rituximab tedavileri aldı. Verilen medikal tedavi ile yeterli yanıt alınamayan hastaya splenektomi kararı alındı ve operasyon öncesi yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ITP ile uyumlu olarak raporlandı. Splenektomi sonrasıda yeterli refrakter olan hastaya imuran ve danazol kombinasyonu başlandı ancak karaciğer transaminaz yüksekliği nedeniyle tedaviye devam edilemedi. Refrakter ITP tanısı ile mikofenolat mofetil (MMF) + eltrombobag kombinasyonu başlanıp, eltrombobag 75mg/ gün ve MMF 1 gr / gün olacak şekilde devam edildi. Hastanın kombinasyon tedavisi altında trombosit sayısı 50-70.000 / µl arasında 3 ay boyunca stabil seyretti. Takibinde hastanın laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri tedrici olarak yükseldi. Hastaya kemik iliği fibrozu şüphesi ile kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi retikülin grade 3 megakaryositlerde haiff artış sekonder myelofibrozis? olarak raporlandı. Eltrombobag tedavisi kesilerek takip edilen hastanın LDH değerleri 2 hafta sonra normal aralığa geriledi ve trombosit değerleri 10-20.000/µl arasında seyretti.

Tartışma: Eltrombopag, Janus protein tirozin Kinazları (JAK) aktive ederek kök hücre üzerindeki TPO reseptörüne (c-MPL) bağlanır ve megakaryopoezini indükler. JAK 2, MPL ve TPO üzerinde sürekli uyarımının kemik iliğinde retikülin lif artışına neden olduğu düşünülmektedir. Yönetimi konusunda net bir fikir birliği olmamakla birlikte herhangi bir sebeple kemik iliği biyopsisi yapıldığında fibrozis derecesine bağlı olarak ilacın kesilmesi düşünülmelidir.İlaç kesildikte sonra fibrozisin geri döndüğünün gösterildiği vaka serileri mevcuttur. Sonuç olarak, eltrombobag kullanan hastalarda periferik yayma veya kan sayımında uyarıcı bir bulgu olmadan kemik ilği fibrozu gelişebilmektedir ve hastaların bu nadir yan etki açısından izlenmeleri uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: eltrombobag, immun trombositopeni,myelofibrozis

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-002 Referans Numarası: 176

MULTİPL MYELOM TANILI OLGUDA COVID-19 SONRASI GELİŞEN PULMONER FİBROZİS

Fatoş Dilan Atilla[1], Nermin Keni Begendi[1], Mustafa Duran[1], Ercan Kurtipek[2]

[1]*Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği*

[2]*Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği*

Giriş: SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), genç ve sağlıklı bireylerde çoğunlukla grip benzeri semptomlar ile hafif-orta şiddette seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Ancak ileri yaş ve yüksek riskli hastalarda ağır morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Hematolojik kanseri olan vakalarda enfeksiyon sıklığının toplumla benzer olduğu ancak hastalığın daha şiddetli ve ölümcül seyrettiği ortaya konulmuştur(1,2). Multipl miyelom (MM) tanılı hastalar viral ve bakteriyel enfeksiyonlara yaklaşık 7-10 kat daha yatkındır(3). Bunun sebebi hem hastalık hem de anti-myelom ilaçlarının etkisi ile hücresel ve humoral immün sistemin zayıflamış olmasıdır. Bu yazıda MM tanısı ile tedavi altında olan ve ağır COVID-19 enfeksiyonu sonrası aşikar pulmoner fibrozis gelişen vaka sunulmaktadır.

Vaka Sunumu: MM tanısı ile tedavi altında olan 67 yaşındaki kadın hasta 28 Nisan 2020'de ateş, öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Bortezomib, siklofosfamid ve deksametazondan oluşan VCD indüksiyon kemoterapisini toplam 4 kür aldı ve çok iyi kısmi yanıt elde edildi. Kemik iliği transplantasyonu adayı olmadığı için haftalık bortezomib ve deksametazon tedavisi ile idame tedavisi verilmesine karar verildi. İdame tedavisinin üçüncü haftasında yüksek ateş ve solunum semptomları ile başvurdu. Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesi, her iki akciğerde birden fazla buzlu cam opasitesi ve düzensiz konsolidasyon alanları olduğunu gösterdi (Şekil-1 A/B/C). Nazofarengeal sürüntü örnekleri alındı ve hastaya COVID-19 tanısı konuldu. Hidroksiklorokin, heparin ve diğer destek tedaviler uygulandı. Ancak takipte arteriyel oksijen satürasyonunun düşmesi (istirahatte ~%92) sonucu hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Laboratuvar incelemeleri sonucu serum CRP, d-dimer, fibrinojen ve sedimantasyon değerleri oldukça yüksekti. Karaciğer enzimleri, normal referans aralığın üst sınırından 4 kat yükselmişti. Ağır COVID-19 olarak değerlendirilen hastaya metilprednizolon ve favipiravir uygulandı. Hastane yatışının 5. gününde hastaya 8 mg/kg tosilizumab tek doz olarak uygulandı. Hastanın klinik ve laboratuvar değerlerinde gerileme görüldü. Yoğun bakımdan çıkarılan hasta istirahatte oksijen almıyordu. Ancak efor dispnesi gerilemedi. Toraks BT kontrolünde buzlu cam opasitelerinin tama yakın azaldığı, ancak yoğun fibrotik tutulumun geliştiği gösterildi (Şekil-1 D/E/F). Hasta 25. günde hastaneden taburcu edildi. Laboratuvar bulguları tamamen düzeldi. İstirahatte şikayeti olmayan hastanın eforla nefes darlığı ön plana çıktı. Solunum fonksiyon testi, düşük zorlu vital kapasite (FVC) ile restriktif akciğer hastalığı geliştiğini doğruladı. Anti-miyelom tedavisi doz düşürülerek 2 ay sonra başlandı. Hasta COVID-19 enfeksiyonunu, kalan ömründe mücadele etmek zorunda olacağı bir morbidite gelişerek atlatmıştı; pulmoner fibrozis.

Tartışma: Bugüne kadar dünya çapında yaklaşık 16 milyon insan COVID-19 enfeksiyonunu iyileşerek atlattı. Ancak bazı organlarda, özellikle akciğerlerde enfeksiyondan sonra uzun vadeli fonksiyon azalması veya kaybı olabileceğine dair endişeler devam etmektedir. Otoimmün hastalıklarda olduğu gibi ağır sistemik inflamasyon gelişen COVID-19 olgularında, ilerleyen yaş ve inflamasyonun şiddeti pulmoner fibrozis gelişimi için risk faktörleridir (4). Pulmoner fibrozis; azalmış akciğer kapasitesi, kötüleşen semptomlar ve yaşam kalitesinde düşme ile seyreden erken mortalite ile karakterize progresif, geri döndürülemez interstisyel akciğer hastalığıdır ve COVID-19 iyileşmesinden sonra gelişme sıklığı halen cevaplanamamış bir sorudur. Mevcut verilerle COVID-19'un uzun vadeli pulmoner sonuçları spekülatif olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Multipl myelom, pulmoner fibrozis

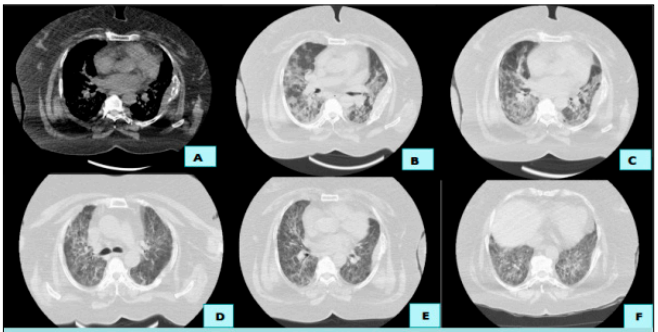
Kaynaklar

1- He W, Chen L, Chen L,Yuan G, Fang Y, Chen W, et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. Leukemia. 2020.

2- Dhakal B, D'Souza A, Chhabra S, Hari P. Multiple myeloma and COVID19. Leukemia. 2020; 34: 1961–1963.

3- Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Bjorkholm M, Hultcrantz M, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. 2015; 100: 107-13.

4- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir Med. 2020; 8: 807-815.



Şekil 1: COVID19 tanılı olgunun toraks BT görüntüleri
A-B-C: Her iki akciğerde çok sayıda buzlu cam opasiteleri ve düzensiz konsolidasyon alanları
D-E-F: Üç hafta sonunda akciğerdeki konsolide alanların fibrotik değişiklerle progresyonu

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-003 Referans Numarası: 177

TEDAVİ-İLİŞKİLİ MİYELOİD NEOPLAZİLER: TEK MERKEZLİ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

Burçin Sağlam[1], İrem Kapucu[1], Gülleyla Kılıç[3], Makbule Çisel Aydın Meriçöz[4], Olga Meltem Akay[2], Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
[4]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Günümüzde onkolojik hastalıklarda uygulanan başarılı kemoterapi ve radyoterapi tedavileri ile hastaların sağkalım süreleri artmaktadır. Sağkalım süresinin artması ile hastaların takiplerinde geç dönem komplikasyonlar da izlenmektedir. Tedavi sonrası uzun dönemde hastalarda myeloid neoplazilerin (t-MN) de gelişebildiği gözlenmiştir. Özellikle sitotoksik ilaçlardan alkilleyiciler, Topoizomeraz II inhibitörleri ve radyoterapi tedavileri sonrası Akut Myeloid Lösemi (t-AML) ve Myelodisplastik Sendrom (t-MDS) görülme sıklığı artmıştır. Bu vakaların De Novo vakalara kıyasla mortalitesi daha yüksek seyretmekte, kompleks karyotipte anomaliler de sık görülmektedir. Çalışmada kliniğimizde takip edilen tedaviye ikincil gelişen myeloid neoplazi olgularının demografik, klinik bulguları ve sitogenetik anomalilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde 2011 ve 2020 yılları arasında takip edilen, tedaviye ikincil myeloid neoplazi gelişen 17 hasta dahil edilmiştir**.** Hastalara kemik iliği biyopsi yapılmış konvansiyonel sitogenetik ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) çalışılmıştır. Olguların retrospektif dosyaları taranarak demografik bilgileri ve uygulanan tedavi rejimlerine ulaşılmıştır (Tablo1).

Bulgular: Toplam 17 olgunun (11 kadın ve 6 erkek) yaş ortalaması 57 (yaş aralığı 26-72) olarak saptanmıştır. Olgularda görülen primer tümörler: meme kanseri (n=5), kolon kanseri (n=3), Hodgkin Lenfoma (n=2), Non-Hodgkin Lenfoma (n=2), multiple myelom (n=1), over kanseri (n=1), mediastinel gri zon lenfoması (n=1) ve timoma (n=1) 'dır. Primer hastalıkları için aldıkları tedavi rejimleri incelendiğinde, 17 hastanın hepsinin kemoterapi aldığı, 10 hastanın (%83) en az bir alkilleyici ajan, 7 hastanın (%58) alkilleyici ajan ve topoizomeraz II enzim inhibitörü beraber aldığı saptanmıştır. 5 hastanın kemoterapi rejiminin içeriğine ulaşılamamış, 12 hastadan sadece 2 hastanın alkilleyici ajan ya da topoizomeraz II inhibitörü almadığı görülmüştür. 10 hastanın kemoterapi ve radyoterapiyi beraber aldığı, 2 hastanın allojenik kemik iliği nakli ve 1 hastanın da otolog kemik iliği nakli olduğu saptanmıştır.

Myeloid neoplazi olgularından 6 hasta t-MDS ve 11 hasta t-AML tanısı almıştır. Primer hastalık için tedavi aldıktan sonra myeloid neoplazi gelişme süresi (latens) ortalama 71 ay (22-168 ay) olarak hesaplanmıştır. Olgulardan 6 kişi hayatta olup, 1 hastanın bilgisine ulaşılamamıştır. MDS tanılı 4 hasta (67%), AML tanılı 6 hasta (40%) vefat etmiştir. Bu 10 hastanın ortalama sağkalım süresi 240 gün olarak hesaplanmıştır.

İmmunfenotipleme ile 3 olguda aberran belirteç (B hücre belirteci:2, T hücre belirteci:1) saptanmıştır. Akım sitometri sonuçlarına ulaşılan 14/16 (%88) hastada >=1 seride displazi izlenmiş sitogenetik analiz ile %41 hastada kompleks karyotip ve %35 hastada 5 ve/veya 7. kromozom anomalileri saptanmıştır.

Tartışma: Kliniğimizde takip edilen tedavi ilişkili myeloid neoplazi olgularında literatür ile uyumlu olarak en sık görülen primer tümör meme kanseri olarak tespit edilmiştir. Hastaların en sık maruz kaldıkları kemoterapi ilaçlarının ise topoisomeraz II inhibitörleri ve akilleyici ajanlar olduğu ve çoğu hastanın ek olarak radyoterapi tedavisi aldığı gözlenmiştir. Tedaviye ikincil gelişen AML ve MDS tanılı olguların ortalama sağ kalım süreleri literatürle uyumlu olarak 12 ayın altındadır. Çalışılan patoloji örneklerinde kemik iliği morfolojisinin çoğunlukla birden fazla seride displazi içerdiği ve olguların sıklıkla kompleks karyotipe sahip olduğu gözlenmiştir.

Primer tümörlerin tedavisinde kür ve sağkalım hedeflenirken; predispozan ajanların tespiti, yüksek riskli ajanların tedavide kullanımında hekim tarafından yarar ve risk profilinin gözden geçirilmesi, gelişmesi olası sekonder neoplazmlar açısından takip yapılması, lokal ve hedefe yönelik spesifik tedavilerin klinik uygulamalara geçmesi ile uzun dönem sağ kalımda öngörülebilir ikincil risklerin azalması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler: myeloid neoplazi, alkilleyici ajan, topoizomeraz II inhibitörü, radyoterapi, ikincil neoplazi

Kaynaklar

1. Claerhout H, Lierman E, Michaux L, Verhoef G, Boeckx N. A monocentric retrospective study of 138 therapy-related myeloid neoplasms. Ann Hematol. 2018;97(12):2319-2324. doi:10.1007/s00277-018-3462-y
2. Huh HJ, Lee SH, Yoo KH, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 39 Korean patients: a single institution experience. Ann Lab Med. 2013;33(2):97-104. doi:10.3343/alm.2013.33.2.97
3. Fianchi L, Pagano L, Piciocchi A, et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. Am J Hematol. 2015;90(5):E80-E85. doi:10.1002/ajh.23966

Tablo 1. Tedavi İlişkili Myeloid Lösemilerin Klinik ve Sitogenetik Bulguları

Olgu No.	Yaş/ Cinsiyet	t-MN Tanı	Primer Hastalık	Primer Hastalık için Tedavi	Latens (ay)	Flow Aberran Marker	Displazi/ Seri	Sitogenetik İnceleme	Karyotip	Yaşam Durumu
1	32/K	t-AML	Mediastinel gri zone lenfoması	KT (A, T, O), RT	60	yok	2	46, XX, t(Xq, 8q;15q), t(4q;13p)	Kompleks anomali (yapısal)	Öldü
2	26/E	t-AML	Hodgkin Lenfoma	KT (A, T, O), RT, ALLO-KİT	73	yok	NA	46, XY, trizomi8, inv(16)	Sayısal + yapısal anomali	Yaşıyor
3	61/K	t-AML	Meme kanseri	KT, RT (NA)	84	CD19	2	51, XX ,+6, +8, del (9q), t(11q;17q) ,+12, +18, +19	Kompleks anomali (sayısal+yapısal)	Öldü
4	61/K	t-AML	Meme kanseri	KT, RT (NA)	24	yok	1	46, XX, t(11p;20q) /46, idem, del(9q)	Yapısal anomali	Öldü
5	56/K	t-AML	Meme kanseri	KT (A, O)	23	yok	1	46, XX, inv (9) (p12q13)c, t(11:19) (q23;p13.1)[20]	Yapısal anomali	Öldü
6	84/K	t-AML	Kolon kanseri	KT (NA)	96	yok	2	46, XX, inv(16)(p13.1q22)[19]/46, XX[3]	Yapısal anomali	Öldü
7	59/E	t-MDS	Kolon kanseri	KT (O)	41	yok	3	46, XY, FISH'te anomali yok.	Normal	Öldü
8	47/E	t-MDS	Kolon kanseri	KT (NA)	148	CD19	2	46, XY, t(3;8;12) (q27;p11.2), del(5) (q13q31), -7[20]	Kompleks anomali (sayısal+yapısal)	Yaşıyor
9	69/E	t-AML	Multiple myeloma	KT (A, O), RT	26	yok	0	47, XY, +8[5]/46, XY[15], RUNX1(+)	Sayısal anomali	Yaşıyor
10	36/E	t-AML	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	KT (A, T, O), RT	32	yok	0	46, XY, r(7)(p22q22), inv (16) (p13.1q22) [15]/47, sl+7[2]/47, sl+21[2]/46, XY[1], FLT3 +	Kompleks anomali (sayısal + yapısal)	NA
11	72/K	t-AML	Meme kanseri	Meme kanseri KT,RT (NA)	168	yok	3	45, XX, del(4) (q21q31), del(5) (q22q33), -7, del(12)(?)[5]/46, sl, +mar1[5]/47, sdl1, +mar2[3]/ 45, XX, del(3) (pterp21.3), del(4) (q21q31), del(5) (q22q33), -7, del(12) (?) [2]/46, XX[5]	Kompleks anomali (sayısal + yapısal)	Öldü
12	59/K	t-AML	Diffüz büyük B hücreli lenfoma	KT (A, T, O)	22	yok	0	46,XX,t(6q;11q)	Yapısal anomali	Yaşıyor
13	13 57/K	t-MDS	Meme kanseri	KT (A, T), RT	160	yok	2	46,XX[20]	Normal	Yaşıyor
14	50/K	t-MDS	Over kanseri	KT (O)	72	yok	3	45, XX, del(5) (q23), -7, +8, der (12) t(12;13)(p11.2; q12), -13[11]/45, XX, del(5) (q23), -7, +8, der(12) t(12;15) (p11.2;q11.2), -15[3]/45, XX, del(5)(q23), -7, +8, der(12)t(12;15) (p11.2;q11.2),-15, +mar[3]/46; XX[3]	Kompleks anomali (sayısal+yapısal)	Öldü
15	63/K	t-MDS	Timoma	KT (A, T, O), RT	50	CD7	3	46 ,XX, der (6) (invdup) (6) (q24;q22), t(12;17)(p12.3;ptel)?	Kompleks anomali (yapısal)	Öldü
16	64/K	t-MDS	Hodgkin Lenfoma	KT (A, T, O), RT, ALLO-KİT	78	yok	1	47,XX, 2. metafaz planda 14. kromozom trizomisi	Sayısal Anomali	Öldü
17	65/E	t-MDS	Multiple myeloma	KT (A, O), RT, O-KİT	42	yok	3	44, XY, -5, +8, +12, -15, -16, add (17) (p11.2), add(19) (p13.2) [3]/46, XY, -5, +8, add(17) (p11.2)[14]/ 82, XXXYYY, + mar1, + mar2, kompleks[3]	Kompleks anomali (sayısal+yapısal)	Öldü

Kısaltmalar: K, kadın; M, erkek; t-AML, terapi ilişkili akut myeloid lösemi; t-MDS, terapi ilişkli myelodisplastik sendrom; KT, Kemotherapi; A, akilleyici ajan; T, DNA topoisomeraz II inhibitörü; O, diğer kemoterapiler; RT, radyoterapi; ALLO-KİT, allojenik kemik iliği nakli; O-KİT, ototolog kemik iliği nakli; NA, veri yok

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-004 Referans Numarası: 179

SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU YAPILAN VE İZLEMİNDE KML SAPTANAN BİR OLGU SUNUMU

Ali Çağatay Bozkına[1], Filiz Yıldırım[2], Ahmet Şeyhanlı[3], Zehra Akşit[1], Serkan Yıldız[2], Fatih Demirkan[3], Güner Hayri Özsan[3], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı

[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Solid organ nakli (SOT) sonrası kanser insidansı artmaktadır (1). Nakil popülasyonundaki kanser insidansının artışı; genetik, bağışıklık, çevresel etkenler ve bazı durumlarda viral bileşenleri içeren çok faktörlü bir sürece bağlı gibi görünmektedir. Bu risk faktörlerine ek olarak transplant sonrası uzamış yaşam süresinin ve daha güçlü immünosupresör ajanların kullanımının, SOT sonrası kanser vakalarının artmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir.(2) Lösemi, böbrek nakli sonrası görülen kanserlerin küçük bir yüzdesi ile temsil edilmesine rağmen, normal popülasyona göre böbrek naklinde sıklığı 5 kat artmıştır (3). Kronik miyeloid lösemi (KML) son derece nadirdir ve literatürde vaka bildirimleri düzeyinde kalmıştır. KML, miyeloproliferatif bir hastalıktır ve anormal klonal proliferasyon ile karakterizedir. KML, BCR-ABL1 füzyon geni ile ilişkilidir. BCR-ABL1, BCR (22. kromozomda) ve ABL1 (9. kromozomda) adı verilen iki genin füzyonu ile oluşturulur. İki gen arasındaki translokasyon Philadelphia kromozomunu oluşturur (t 9; 22). KML teşhisi konan hastaların yaklaşık %50'si asemptomatiktir ve genellikle rutin fizik muayene ve kan testleri sırasında şüphelenilir. Bu vaka sunumunda renal nakil sonrası izleminde KML tanısı alan bir hasta sunmaktayız.

2000 yılında hipertansiyona ikincil son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan ve hemodiyalize başlanan 41 yaşındaki erkek hasta 2003 yılında kadavradan renal nakil olmuş. Takrolimus, mikofenolat mofetil(MMF) ve prednizolon ile izlenmiş. 2008 yılında ishal nedeniyle MMF kesilmiş ve azatiopürin eklenmiş. Nakilden 212 ay sonra nefroloji poliklinik takibinde beyaz kan hücre sayısı (WBC) 38.500/ml saptanan hasta hematoloji polikliniğimize konsulte edildi. Asemptomatik olan hastanın fizik muayenesinde bulgu yoktu. Periferik kan yaymasında miyeloid seride sola kayma, myeloid öncüller izlendi. Olası KML ön tanısı ile yapılan kemik iliği aspirasyonu FISH değerlendirilmesinde t(9;22) pozitifti. Aspirasyonda M:E oranı 20/1 olup, kemik iliği hipersellülerdi. Hastada polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile BCR-ABL1 transkriptinin kantitasyonu %74,76 saptandı. Sokal'a göre düşük riskli olan hastaya 400 mg imatinib başlandı. Takrolimus, prednizolon ve azatiopürin tedavisine devam edildi. İzlemde, 1. ayda hematolojik remisyon elde edildi. 6. ayda BCR-ABL %IS:0,81 olan hasta tam sitogenetik yanıtla izlemdedir. Eş zamanlı bakılan hemogramda WBC 7.400/ml saptanmıştır.

Solid organ nakli sonrası KML gelişiminde iki ana mekanizma etkilidir. Birincisi, immünosupresanların tümörojenik etkisidir ve ikincisi, hücresel bağışıklığın baskılanmasından kaynaklanan immünolojik sürveyandır. Daha güçlü bağışıklık baskılayıcıların kullanımı, artan SOT ve organ alıcılarının uzun süreli hayatta kalmasının bir sonucu olarak daha fazla nakil sonrası KML tespit edilecektir. KML organ nakli sonrası en sık görülen maligniteler arasında yer almamakla birlikte literatürde göz ardı edilemeyecek pek çok vaka sunumu bulunmaktadır. Bu vaka sunumu raporları klinisyenler arasında farkındalık yaratacak ve erken tanıya katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, Myelomatöz menenjit, Radyoterapi

Kaynaklar

1.Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA 2006; 296: 2823.

2.Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: An analysis of the U.S. National Transplant Database. Transplantation 2012;94:990-8. PMID: 23085553 DOI:http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318270bc7b

3.Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2004;4:905-13.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-005 Referans Numarası: 181

ROSAİ- DORFMAN-DESTOMBES HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Derviş Murat Akkurd, Abdi İbrahim Halil Sönmez, Ali Tekbaş, Handan Haydaroğlu Şahin, Vahap Okan

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Rosai-Dorfman-Destombes hastalığı,etkilenen dokularda aktive olmuş histiosit proliferasyonu ile seyreden nadir görülen, Langerhans hücreli olmayan bir histiyositozdur.Masif lenfadenopatili sinüs histiositozis olarak da adlandırılmaktadır. Daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür.Hastalık yaygın ağrısız lenfadenopati, yüksek ateş, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma, poliklonal hipergamaglobulinemi, kilo kaybı ile seyredebilir. Tedavisi net değildir. Bu yazıda kliniğimize boyunda ağrısız ele gelen şişlik, ateş şikayeti ile başvuran 43 yaşında kadın olgumuzu sunmak istedik.

Olgu: 43 yaşında kadın hasta,boyunda ve ağız içinde şişlik, burun tıkanıklığı,ateş şikayetleriyle hematoloji kliniğine başvuran hastanın şikayetleri iki ayda aniden gelişmiş. Hastanın muayenesinde sağ boyun bölgesinde belirgin olmak üzere bilateral ele gelen fikse,ağrısız lenfadenopati saptandı. Sağda molar diş çürüğü de eş zamanlı saptandı. Dış merkez ince iğne aspirasyon sitolojisi, "polimorf yapıda lenfoid hücreler" olarak raporlanmış. İleri tetkik amaçlı kliniğimize yönlendirilen hastanın laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre sayısı 19450, nötrofil 17830, hemoglobin 13 gr/dl, platelet 439000,sedimentasyon 93, immunglobulin düzeyleri normal saptandı. Yapılan boyun ultrasonografisinde "bilateral submandibuler ve submental bölgede sağda 22x22 mm, solda 17x17 mm yağlı hilusu olmayan sferik homojen hipoekoikvasküler kitleler izlendi. (patolojik LAP?). Biyopsi önerilir" olarak raporlandı. Boyun BT'si,"bilateral karotik space,posterior servikal zincir ve submandibular – submental alanlarda en büyük olanları sağ karotik spacede 22 mm çapında, sağ submandibular alanda 17 mm çapında, sol karotik spacede 16 mm çapında olmak üzere multiple patolojik görünümde lenf nodları izlenmiştir. Sol maksiller sinüsü tama yakın oblitere eden yaygın yumuşak doku dansiteleri ile anterior duvardan kaynaklanan kalın-kaba amorf kemik septa görünümü izlenmiştir. Ayrıca sağ maksiller sinüste de medial ve lateral duvar boyunca uzanan ince kemik septa ve komşuluklarında ve medial duvarda mukozal kalınlaşmalar izlenmiştir." olarak raporlandı. Kulak burun boğaz hastalıkları tarafından sağ nazal kaviteden biyopsi alındı. Patolojisi "epitel altında tüm mukozayı tutmuş, fibrotik zeminde T ve B lenfositler,histiyositler, plazma hücreleri ve nötrofil polimorflarından oluşan inflamasyon ile bazı damar duvarlarında konsatrik kalınlaşma, minimal nekroz ve mikroabse odakları izlenmektedir. Ön planda Rosai -Dorfman hastalığı lehine yorumlanmaktadır. " olarak raporlandı.. Çekilen PET CT "burun sol laterali posterior ve inferior kesimini büyük ölçüde dolduran ve burun sağ laterali üst kısmında yumuşak doku dansiteli lezyonlar düzensiz konturlu yumuşak doku dansiteli lezyonda hipermetabolik görünüm dikkati çekmiştir. Karın duvarı sağ lateralinde sol üst gluteal alanda izlenen cilt altı yumuşak doku dansiteli lezyonlarda hipermetabolik görünümler dikkati çekmiştir. " olarak raporlandı. Hastaya 48 mg/gün prednol tablet başlandı. Dört ay kadar kullanan hastanın burun tıkanıklığı açıldı, ele gelen lenfadenopatiler geriledi,kontrol bilgisayarlı tomografi incelemesinde parsiyel regresyon saptandı. Hastanın prednol tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: Rosai-Dorfman-Destombes hastalığı, etkilenen dokularda aktive olmuş histiositproliferasyonu ile seyreden nadir görülen, Langerhans hücreli olmayan bir histiyositozdur. Masif lenfadenopatili sinüs histiositozis olarak da adlandırılmaktadır.Tedavisinde gözlem,cerrahi,kortikosteroidler, kemoterapiler, sirolimus,immunmodülator ilaçlar, hedefe yönelik ajanlar,radyoterapi denenmektedir. Biz de kortikosteroid tedavisi ile parsiyel regresyon sağladığımız(tedavisi henüz devam eden) boyun, maksiller sinüs,abdominal tutulumlu rosai-dorfman-destombes hastalığı olan olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik (1,2).

Anahtar kelimeler: rosai-dorfman-destombes hastalığı, histiositozis, lenfadenopati

Kaynaklar

1-Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombesdisease. Blood. 2018;131(26):2877-2890. doi:10.1182/blood-2018-03-839753

2- Kutlubay Z, Bairamov O, Sevim A, Demirkesen C, Mat MC. Rosai-Dorfmandisease: a case report with no daland cutaneous involvement and review of theliterature. Am J Dermatopathol. 2014;36(4):353-357. [PubMed] [Google Scholar]

Resim 1. Maxiller-sinüs-görünümü

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-006 Referans Numarası: 53

EŞ ZAMANLI AKUT MYELOMONOSİTİK LÖSEMİ VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ TANISI ALAN HASTA

Atakan Tekinalp[1], Taha Ulutan Kars[1], Hamdi Turhan[2], Hatice Zeynep Dikici[1], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Giriş: Otoimmün hemolitik anemi (OİHA), antikorla kaplı eritrositlerin maktofajlar aracılığıyla retikuloendotelyal sistemde fagositozu ya da kompleman sistemi aracılığıyla intravaskuler hemolizi ile karakterizedir. Normal vücut ısısında aktive olan otoantikorların, makrofajlarca tanınması sonucu (büyük çoğunluğu IgG tipinde)gelişen sıcak tip OİHA, OİHA'lerin yaklaşık %70-80'ini oluşturur (1,2). Primer sıcak tip OİHA'de etyolojik bir neden bulunmaz. Olguların %50-60'ını oluşturan sekonder tip sıcak OİHA'lerin ise yaklaşık %11'i kronik lenfositik lösemi (KLL), %10'u sistemik lupuseritomatozus (SLE), %4-6'sı allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, %2-3'ünon-Hodgkin lenfoma (NHL) ile ilişkilendirilmiştir (3-6). Daha çok eritrolökemide OİHA gelişen vakalar olabilmekle birlikte AML'li hastalarda OİHA gelişimi oldukça nadirdir (5). Bu posterde akut myelomonositik lösemi ve OİHA tanısını birlikte alan bir vaka sunmaktayız.

Vaka Sunumu: 65 yaşında erkek hasta, yaklaşık 3 aydır devam eden halsizlik, yorgunluk ve ekimoz şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde;genel durumu orta-iyi, takipneik, vital bulguları stabil olup konjunktivalarda solukluk, kot altından 4 cm palpe edilen dalak olması dışında anlamlı bulgu saptanmadı. Özgeçmişinde herhangi bir özelliği yoktu. Başvuru öncesinde herhangi bir ilaç kullanımı, enfeksiyon ya da kan ürünü öyküsü bulunmamaktaydı. Tam kan sayımında WBC: $18x10^3/\mu L$,Hb: 6,5 g/dL, PLT: $82x10^3/\mu L$ idi. Biyokimyada LDH: 2138 U/L,total bilirubin: 4,06 mg/dL, indirekbilirubin: 3,25 mg/dL,ürik asit: 10,4 mg/dL olup elektrolit bozukluğu yoktu, renal fonksiyonları ve transaminaz düzeyleri normaldi. USG'de karaciğer ve dalak 18 cm kraniokaudal uzunlukta, periferik kan yaymasında %20 blast mevcuttu, eritroid seride polikromazi, çekirdekli eritrositler, gözyaşı hücreleri ve displazik değişiklikler görüldü. Periferik kan yaymasında gözlenen hemolitik bulgular, LDH yüksekliği ve indirekt hakimiyetli bilirubinemi nedeniyle yapılan laboratuvar testlerinde retikülosit oranı: %6,91 (düzeltilmiş: %3,68), retikülosit yapım indeksi: 1,84, mutlak retikülosit sayısı: $0,184x10^6/\mu L$ ve haptoglobulin: 0,31 g/dL idi.INR: 1,28, aPTT: 28,3 sn, d-dimer: >20µg/mL, fibrinojen: 293 ng/dL olması ve direk Coombs testi (IgG) ++ saptanması üzerine hastada otoimmün hemolitik anemi düşünüldü.Bu arada yapılan kemik iliği aspirasyonunda myeloid ve eritroid seride displazi mevcuttu ve %20 oranda myeloblast görüldü. Hem morfolojik hem de immünofenotipik blastlar myelomonoblastik özellikte idi. Hastaya "2-5" remisyon-indüksiyon kemoterapisi ile birlikte 1mg/kg metilprednizolon başlandı. Remisyon-indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği blast oranı %12 idi. Refrakter kabul edilen hastaya genel durumu konservatif re-indüksiyon tedavisine uygun olmadığı için azasitidin başlandı. Steroid sonrası hemolitik tabloda gerileme olmaması nedeniyle tedaviye rituksimab eklendi. Dört kür azasitidin ve rituksimaba rağmen her iki antite için yanıt elde edilemedi. Hastaya desitabin-venetoklaks ve beraberinde siklosporin başlandı. Hasta mevcut tedavi altında OİHA yönünden stabil, AML yönünden ise ara ara replasman ihtiyaçları yapılmak suretiyle stabil seyretmekte.

Tartışma: AML ile OİHA birlikteliği son derece nadir olarak görülmektedir. Bu nadir birliktelik ise daha çok AML tanısı alındıktan ve tedavi başlandıktan sonra pürin analoglarına, özellikle fludarabine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (7). Ayrıca eritrolökemide de nadiren OİHA gelişen vakalar bildirilmiştir (5,6,8). Olgumuz, akut myelomonositik lösemi ile OİHA'nin eş zamanlı ortaya çıkması bakımından dikkat çekicidir. Patogenezde regulatuar T lenfositlerin rol oynadığı bilinmekle birlikte net olarak açıklanamamaktadır. Sonuç olarak, akut lösemi tanı aşamasında eritrositer serinin değerlendirilmesi ve diğer immün hastalıklar da göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: AML, Otoimmün hemolitik anemi

Kaynaklar

1. Brodsky RA (2019). Warm autoimmune hemolytic anemia. New England Journal of Medicine. 381(7):647-54.
2. Barcellini W (2015). Immune hemolysis: diagnosis and treatment recommendations. In Seminars in hematology. 52(4):304-12
3. Barcellini W, Fattizzo B and Leporace AP (2014). Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood. 124(19): 2930-6.
4. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD and Tzioufas AG (2006). Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. Annals of the rheumatic diseases. 65(2):144-8.
5. Tamura H, Ogata K, Yokose N, Kamikubo EAK, Dan K et al (1996). Autoimmune hemolytic anemia in patients with de novo acute myelocytic leukemia. Annals of hematology. 72(1): 45-7.
6. Kvezereli-Kopadze A, Mtvarelidze Z and Kvezereli-Kopadze M. (2008). Autoimmune haemolytic anaemia as a mask of acute erythroleukaemia. Georgian medical news.163: 43-7.
7. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M et al (2014). Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single center experience with 60 patients. American journal of hematology. 89(9): 150-5.
8. Gupta A, Sinha S, Aggarwal S and Bhargava M. (2014). Erythroleukemia Presenting as Non-immune Haemolytic Anemia: A Rare Presentation. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 30(1):219-22.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-007 Referans Numarası: 185

R-CHOP PROTOKOLÜNE ALTERNATİF BİR TEDAVİ MÜMKÜN MÜ?

Kemal Aygün, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Merve Gökçen Polat, Emel Merve Yenihayat, Pınar Tarkun, Abdullah Hacihanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi

Diffüz büyük B hücreli lenfoma en sık görülen agresif non-hodgkin lenfoma türüdür.(1) Tedavide R-CHOP protokolü kullanılmaktadır.(2) DBBHL çoklu biyolojik yolların disregülasyonu sonucu ortaya çıkan, moleküler olarak heterojen bir hastalık olduğu için klasik immünokemoterapi sonrası farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.(1) Biz de size farklı bir tanı sonucu farklı bir kt protokolü alıp tama yakın yanıt alınan bir olgu aktaracağız.

Olgu Sunumu: 61 Yaşında kadın hasta,Koah dışında ek bir hastalığı yok. Yaklaşık 6 ay önce kolesistektomi operasyon öyküsü mevcut. Hasta karın ağrısı ve dispeptik şikayetlerle gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş. Medikal tedavi düzenlenen hastanın şikayetlerine kilo kaybı, iştahsızlık, yemek yemede zorluk gibi şikayetler eklenmesi üzerine hastaya şubat 2020'de gastroskopi yapılması planlanmış. Gastroskopide antrumda dairesel olarak izlenen küçük kurvatur boyunca kardiyanın 5cm distaline dek uzanan ülserovejetan kitle izlenmiş. Görünen bu kitleden biyopsi alınmış. Biyopsi sonucu; az diferansiye taşlı yüzük hücreli karsinom şeklinde sonuçlanmış. Bunun üzerine hastaya PET CT çekilmesi planlanmış. Mart 2020 tarihli PET CT: her 2 akciğerde artmış metabolizma gösteren düzensiz sınırlı dansite alanları izlendi enfeksiyon olabilir, mediastende

sağ hiler lenfatik lojda artmış metabolizma gösteren lap metastaz olabilir, mide duvarında diffüz yoğun artmış metabolizma ve pankreatikoduodenal- peripankreatik –perisplenik- perigastrik -mezenterik lenfatik lojda artmış metabolizma gösteren lap metastaz olabilir şeklinde raporlanmış. Hastaya flot kt (fluorourasil- kalsiyum folinat-oxaliplatin-dosetaksel içeren kemoterapi rejimi) protololü verilmesi planlanmış. 14 Gunde bir şeklinde 30.03.20-13.04.20-27.04.20 Tarihlerinde olmak üzere uygulanmış. Bu dönemde hastalık için önemli olduğu için C-ERBB2 boyanma yapılması için hastanın patoloji preparatlarının revizyonu istenmiş. Yapılan revizyonda dbbhl'den şüphelenildiği için hastanın preparatları başka bir merkez tarafından değerlendirilmesi planlanmış. Değerlendirme sonucu CD 20+,LCA+,CD 43+,BCL-6+ ve ki 67 %45 saptanması üzerine dbbhl olarak kabul edilen hasta PET CT çekilmiş. PET CT sonucu midedeki lezyonda ve batın içi laplarda tama yakın cevap saptanmış. Hastaya dbbhl tanısı ile tarafımızca R-CHOP KT rejimi verilmesi planlandı. Ritüksimab kullanımının CD 20 pozitif hastalarda çok önemli yeri olduğu DBBHL hastalığında ritüksimabsız kemoterapi sonrası ciddi gerileme sağlandı. Hastanın R-CHOP kemoterapisi şu aşamada devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: diffüz büyük b hücreli lenfoma,R-CHOP

Kaynaklar

Neha mehta-shah and anas younes novel targeted therapies in diffuse large b-cell lymphoma semin hematol 52:126–137. C 2015 published by elsevier ınc

patrizia mondello, michael mian frontline treatment of diffuse large b-cell lymphoma: beyond r-chop hematological oncology. 2019;37:333–344

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-008 Referans Numarası: 186

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İMATİNİB MESİLAT TEDAVİSİ

Demet Çekdemir[1], Mehmet Gündüz[2]

[1]Sbü, Tc Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir
[2]Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Amaç: Merkezimizde takip edilen ve imatinib tedavisi alan kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında tedavinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Bu vaka kontrol çalışmasına klinik ve laboratuvar verileri tam olan 85 kronik evre KML hastası dahil edildi. Hastalar imatinib tedavisini birinci basamak olarak almışlardır.

Bulgular: Kırk sekiz (%56,47) hasta erkek, 37 (%43,53) hasta kadındı. Tanı sırasındaki hastaların yaşlarının ortancası yaş 52 idi (19-79). Ortalama takip süresi 45 (12-158) aydı. İzlemde kronik faz hastalarının 6'sı blastik ve hızlandırılmış faza ilerlemiştir. İmatinib tedavisinin üçüncü ayında, 77 (%90,59) hasta tam hematolojik yanıt aldı ve 85 (%100) hasta 18 ayda tam hematolojik yanıt aldı. Çalışmamızda, uygun metafazlı (≥ 20) 78 hastanın sitogenetik verileri, tanı konulduktan sonraki ilk 18 ay içinde değerlendirildi. 18 ayın sonunda 78 hastanın 68'inde (%87.18)tam sitogenetik yanıt vardı.

Sonuç İmatinib, KML hastaları tarafından iyi tolere edilir ve alternatif bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloid lösemi; imatinib mesilat; tedavi.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-009 Referans Numarası: 93

PRİMER PLAZMA HÜCRELİ LÖSEMİ: DÖRT OLGU İLE NADİR BİR ANTİTE

Melda Özkan, Ebru Kılıç Güneş, Selim Sayın, Bilge Uğur, Tuba Kiraz, Murat Yıldırım, Büşra Akay Hacan, Alpaslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Amaç: Primer plazma hücreli lösemi (PPHL) nadir görülen, patogenezi tam anlaşılamayan ve oldukça agresif seyreden bir hematolojik maligitedir. PPHL gelişimine neden olabilecek ve seyrini etkileyebilecek risk faktörleri bilinmemektedir. Yeni ajanlar ve transplant ışığında hastalığın seyrinin değişmesi umulmaktadır. Kliniğimizde tanı almış dört PPHL hastasının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

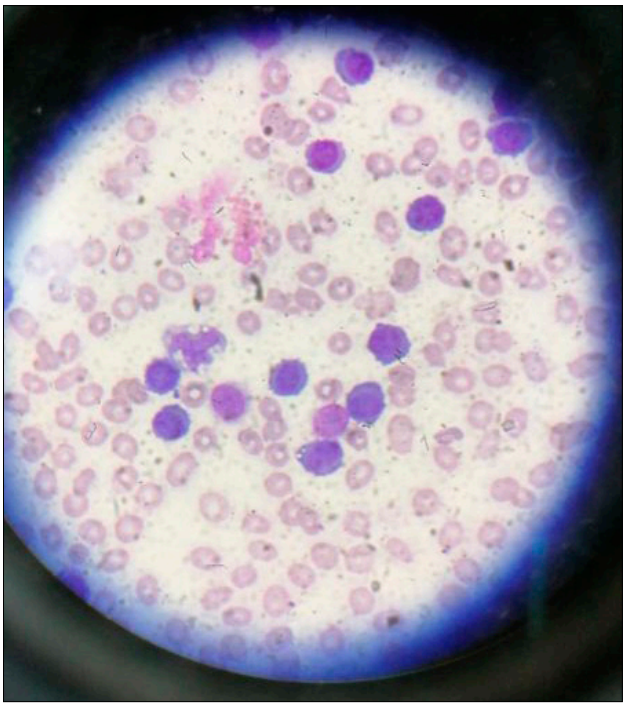
Yöntem: Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesinde Mart 2019- Haziran 2020 tarihleri arasında tanı alan dört PPHL hastası laboratuvar ve klinik seyir açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların tanı anı ortalama yaşı 66 (44-76) olup E/K:1/1 bulunmuştur. Hastaların hiç birinde Multipl myelom (MM) öyküsü bulunmamaktadır. Tanı anında iki hastada lökositoz saptanırken iki hasta düşük beyaz küre ile başvurmuştur. Ortalama beyaz küre sayısı 59.625x103/uL (3800-197.000) olup periferik yaymada saptanan ortalama plazma hücre oranı %54.5 (20-100), ortalama plazma hücre sayısı ise 55.500x103/uL (600-188.000) olarak belirlenmiştir. Bir hastaya lökostaz bulguları nedeni ile 2 kez lökoferez işlemi uygulanmıştır. Hastaların tümünde tanı anında anemi saptanmış olup ortalama Hb değeri 9.9 gr/dL, 3 hastada trombositopeni saptanmış olup ortalama trombosit sayısı 101x103 u/L, iki hastada Ig G lambda, bir hastada serbest lambda, 1 hastada serbest kappa monoklonalitesi gösterilmiştir. Hastaların genetik tetkik sonuçlarına ulaşılamamıştır. Bir hasta takip dışı kalmış olup 3 hastaya da birinci basamak tedavide Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tedavisi verildi. Yeni tanı alan olgumuzun takibi devam etmektedir. İki hasta takip sırasında kaybedildi. Ortalama sağ kalım süresi 77 gün olarak hesaplandı. Hastaların kısa yaşam süreleri nedeni ile otolog kök hücre nakli planı yapılamadı.

Sonuç: PPHL insidansı 0.4-1.2/milyon iken MM'den progresyon vakaların %0.5'inde görülmektedir. PPHL, lökosit sayısının %20'sinin klonal plazma hücrelerinden oluşması veya sayı olarak 2×109/L klonal plazma hücresi varlığı olarak tanımlanmaktadır. CD38 ve CD138 pozitifliği açısından MM ve PPHL arasında fark bulunmaz ancak CD56'nın MM'da CD20'nin ise PHL'de daha sık pozitif olduğu bildirilmiştir. PHL'de CD27 pozitifliği antiapopitotik aktivitenin artmış olduğunu göstermektedir.

Tartışma: Kliniğimizde 150 civarı MM hastası takip edilmesine rağmen sekonder PHL olgusu saptanmamış olup, tanı konulan olguların tamamının PPHL olması literatüde beirtilen insidans oranları ile uyumsuz bir tablo oluşturmaktadır. Yanısıra toplam dört hastamızın üçünde lambda monoklonalitesi gösterilmiş olup bu durum myelomdan farklı olarak PPHL için özellik oluşturuyor mu sorusunu irdelemek gerektiğini düşündürmüştür. Ancak ileri değerlendirme için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç duyulmaktadır. Agresif seyirli bu hastalıkta risk faktörlerinin belirlenmesi, kötü prognostik göstergelerin saptanması ve ivedilikle Bortezomib bazlı çoklu tedavi rejimleri kullanılarak uygun hastalarda otolog/ allojeneik nakile gidilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Primer Plazma Hücreli Lösemi, Multipl Myelom



Resim 1. Periferik yaymada plazma hücreleri

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-010 Referans Numarası: 94

DİRENÇLİ ALK POZİTİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMADA BRENTUKSİMAB VEDOTİN VE DHAP KOMBİNASYON TEDAVİSİ: OLGU SUNUMU

Hayrunnisa Albayrak, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Serkan Ünal, Sinan Mersin, Merve Gökçen Polat, Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) T hücre kökenli CD30 pozitif bir non-Hodgkin lenfomadır.[1] Periferik T hücreli lenfomalar ile birlikte erişkinlerdeki tüm non-Hodgkin lenfomaların %15'inden azını oluşturur.[2] Karakteristik translokasyon olan t(2;5) (p23:q35) nükleoplazmin (NPM)/anaplastik lenfoma kinaz (ALK) (NPM-ALK) füzyon proteinine ve bunun sonucunda ALK tirozin kinazın aktivasyonuna yol açarak, kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur.[3] ALK pozitif ABHL'lar antrasiklin içeren CHOP veya CHOP benzeri tedaviye yanıt verirler, ancak relaps/refrakter ABHL'da optimal tedavi için fikir birliği yoktur.[4] Burada primer refrakter ALK pozitif ABHL'lı genç bir hastada sisplatin, yüksek doz sitarabin, deksametazon (DHAP) ve CD30'a yönelik bir antikor olan brentuksimab vedotin ile kombinasyon tedavisini bildiriyoruz.

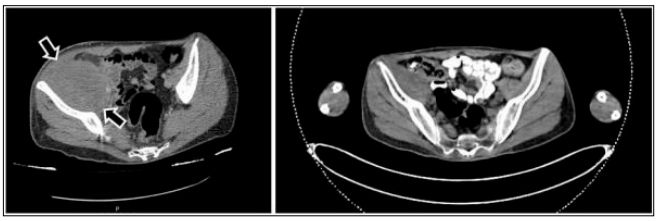
Olgu Sunumu: 36 yaşında erkek hasta, 3 ay önce sağ inguinalde ağrı nedeniyle tetkik edilip inguinal herni saptanarak opere ediliyor. Postop ağrılarında artış olup şikayetlerine gece terlemesi, kilo kaybı ve 38 ℃'yi geçen ateş ekleniyor. Batın BT'de psoas kası düzeyinde 108x90mm solid görünüm saptanıyor. Psoas kas eksizyonel biyopsi ALK pozitif, CD20 negatif ABHL olarak değerlendirilerek tarafımıza yönlendiriliyor. Hasta pozisyon alamadığından evreleme için PET-BT çekilemedi, Toraks ve Batın BT'de özellik yoktu, IPI puanı 2 idi. 1 kür CHOP, 2 kür CHOEP sonrası BT'lerde kitle boyutu 16x9,5x5,5 cm olup progrese kabul edildi. İki kür Brentuksimab vedotin-DHAP protokolü komplikasyonsuz uygulandı. Kemoterapi sırasında bir kez nötropenik ateşi oldu. İki kür sonunda çekilen PET-BT'de patolojik düzeyde FDG tutulumu yoktu, tam remisyonda kabul edildi. Hasta üçüncü kür Brentuksimab vedotin-DHAP ile mobilize edildi, otolog kemik iliği nakli yapılması planlandı.

Sonuç ve Tartışma: Relaps/refrakter periferik T hücreli lenfoma hastalarında optimal tedavi rejimi konusunda genel bir fikir birliği yoktur. Bu tür hastalar genellikle remisyona ulaşmak için kombinasyon kemoterapi rejimleriyle tedavi edilir, ardından tıbbi olarak uygun görülen hastalara yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği nakli veya allojenik kemik iliği nakli ile pekiştirme yapılır. Otolog kemik iliği nakli ile pekiştirme tedavisi sadece ALK pozitif ABHL hastalarında oldukça ümit vericidir.[5,6] Son zamanlarda, bir anti-CD30 monoklonal antikoru olan brentuksimab vedotin gibi, relaps/refrakter periferik T hücreli lenfoma tedavisi için yeni ajanlar ortaya çıkmıştır. Burada brentuksimab vedotin ve agresif lenfoma tedavisi için kullanılan çok amaçlı bir kemoterapi rejimi olan DHAP'ın dirençli ALK pozitif bir vakada otolog kök hücre naklinden önce kurtarma tedavisi olarak güvenli bir şekilde birleştirilebileceğini bildiriyoruz. Bu tür bir kombinasyon tedavisi otolog kök hücre nakli için uygun olmayan ALK pozitif ABHL'lı hastalarda sonucu iyileştirebilir.

Anahtar kelimeler: Anaplastik büyük hücreli lenfoma, brentuksimab vedotin, DHAP

Kaynaklar

1. Bird JE, Leitenberger JJ, Solomon A, Blauvelt A, Hopkins S: Fatal ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma presenting with disseminated cutaneous dome-shaped papules and nodules. Dermatol Online J 2012;18:5.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. Blood. 2006;107(1):265–276.
3. Rimokh R, Magaud JP, Berger F, Samarut J, Coiffier B, Germain D, Mason DY. A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma ('Ki-1 lymphoma'). Br J Haematol 1989;71:31-36.
4. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood.2008;111(12):5496–5504
5. Rodriguez J, Caballero MD, Gutiérrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. Ann Oncol. 2003;14(12):1768–1775.
6. Jagasia M, Morgan D, Goodman S, et al. Histology impacts the outcome of peripheral T-cell lymphomas after high dose chemotherapy and stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2004;45(11):2261–2267.



Resim 1. Tedavi Öncesi ve Sonrası Batın BT

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-011 Referans Numarası: 95

CASTLEMAN HASTALIĞI SEYRİNDE HODGKİN HASTALIĞI GELİŞİMİ; OLGU SUNUMU

Atakan Tekinalp[1], Aslı Nur Avcı[2], Hatice Zeynep Dikici[1], Taha Ulutan Kars[1], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Castleman Hastalığı (CH) nadir görülen, patolojik özelliği heterojen lenfoproliferatif bir hastalıktır. Etyolojide HHV-8 başta olmak üzere virüsler ve çeşitli otoimmun mekanizmalar suçlanmaktadır. Patofizyolojide ve sistemik tutulumda IL-6 önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Tutulan lenf nodu bölgesine göre; tek bir lenf nodu bölgesi tutulumlu ise unisentrik, birden çok lenf nodu bölgesi tutulmuşsa multisentrik hastalıktan söz edilir. Multisentrik CH ise HHV-8 ilişkili CH ve HHV-8-Negatif (İdiyopatik) CH olarak iki alt tipte incelenir. Bu ayırım tedavi seçiminde önemli rol oynar. Hastalığın seyri sırasında GIS ve diğer solid organ tümörleri ve daha nadir olarak multiple miyelom ve lenfoma gelişimi bildirilmiştir. Bu posterde takiplerinde Hodgkin Hastalığı (HH) gelişen bir CH olgusunu sunduk.

Olgu: 44 yaşında erkek hasta halsizlik, karın ağrısı şikayetleri ile Gastroenteroloji bölümünde değerlendirilmiş. Görütülemelerinde en büyüğü sağ aksillar alanda 3x2,5 cm çaplı, bilateral aksiller, supraklaviküler ve intraabdominal lenf nodları tespit edilmiş. Sağ aksiller bölgedeki lenf nodu eksiyonel biyopsisi hyalinvasküler tip CH olarak sonuçlanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Muayenesinde dalak kot altından palpe olup, diğer bulguları normaldi. Tetkiklerinde WBC: 20.900 /µl, Hb: 14,2 g/dl, PLT: 367.000 /µl, renal fonksiyonları, elektrolit, transaminaz, kolestaz ve temel koagulasyon testleri normaldi. IgG, IgE ve IgA düzeyleri hafif yüksek (IgE 34000 g/L, IgA 5,61 g/L, IgG 22,5 g/L, IgM 1,25 g/L), serum serbest kappa: 83,5 mg/dL, serum serbest lambda: 73,5 mg/dL, (K/Loranı: 1.34) bulundu. SPEP ve İE'nde monoklonal bant izlenmedi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinda patolojik buldu saptanmadı. Etyolojiye yönelik yapılan testlerden; HHV-8, HBV, HCV, EBV ve HIV serolojik testleri negatif sonuçlandı. Hastaya HHV-8-Negatif hyalin vaskuler tip CH tanısı konuldu. Hastaya 4 kür ritüksimab uygulandı. Tedavi bitiminden bir ay sonra yapılan görüntüleme tetkiklerinde mevcut patolojik lenf nodlarının sayı ve büyüklüğünde anlamlı farlıklık olmaması üzerine tedaviye yanıtsız kabul edilerek 6 kür R-CHOP tedavisi verildi. Tedavi sonrası klinik, laboratuvar ve görüntülemeler ile yanıtlı kabul edilerek hasta takibe alındı. Yimi yedi ay sonra sağ supraklaviküler bölgede 24x18 mm ve sol supraklaviküler bölgede 14x11 mm lenfadenopati saptandı. PET-BT'de bilateral servikal ve supraklavikular alanlarda 1 cm çap dolaylarında, SUV-max değerleri 2,6-3,6 arasında değişen metabolik aktivite artışı gösteren LAP'lar izlendi. Sağ supraklaviküler lenf nodu eksizyonu ile hastaya Klasik tip Hodgkin Hastalığı tanısı konuldu (Evre-3, düşük riskli). Hasta 2 kür ABVD sonrası tam yanıt elde edildi. Tedavisi 6 küre tamamlanan olgu remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma: CH tedavisi, halen histopatolojik alt tip ve hastalığın şiddetine göre immünokemomoterapi şeklindedir. Tedavi edilmeyen hastaların seyri kötüdür ve hastalığın yaygınlığı tedavi yanıtını etkilemektedir. Olgumuzda olduğu gibi hastalığın seyri sırasında nadir de olsa HH gelişimi olabilmektedir. Bu açıdan CH olguları tedavi sonrası klinik ve görüntülemeler ile takip altında kalmalıdır.

Anahtar kelimeler: Castleman Hastalığı, Hodgkin Hastalığı

Kaynaklar

1) Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. Lancet Haematol. 2016;3(4):163

2) Brandt SJ, Bodine DM, Dunbar CE et al. Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. J Clin Invest. 1990;86(2): 592.

3) Larroche C, Cacoub P, Soulier J et al. Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. Am J Hematol. 2002;69(2):119.

4) Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. Cancer. 1999;85(3):706.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-012 Referans Numarası: 192

HODGKİN LENFOMADA EVEROLİMUS DENEYİMİ: OLGU SUNUMU

Ali Tekbaş, Derviş Murat Akkurd, Abdi İbrahim Halil Sönmez, Handan Haydaroğlu Şahin, Vahap Okan

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Hodgkin lenfoma bimodal yaş aralığında, çoğunlukla ağrısız, sert, asimetrik lenfadenopati ile kendini gösteren güncel tedavi yöntemleri ile %80'lerin üzerinde kür elde edilebilen lenfoid dokunun malign bir hastalığıdır. Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %30 unda relaps geliştiği bilinmektedir.Günümüzde relaps refrakter hastalıkta otolog ve/veya allogenik nakilin yanı sıra yeni ajanlar nüks/dirençli olgularda kabul edilebilir yanıt oranları ile kombine kemoterapiye alternatif olarak kullanılabilmektedir. Biz de ileri yaş,relaps refrakter Hodgkin hastalığı olan, nakile uygun olmayan, mevcut öncelikli tedavi seçeneklerini tüketmiş bir hastamızda everolimus deneyimimizi paylaşarak literatüre katkı sunmak istedik (1,2).

Olgu: 62 yaş erkek hasta halsizlik boyunda şişlik şikayetiyle tarafımıza başvurdu. Haziran 2013 de sağ servikal lenf nodu eksizyonu yapıldı. Biyopsi sonucunda Klasik hodgkin lenfoma (Mikst sellüler tip) tanısı alan hasta, 8 kür ABVD sonrası tam remisyona girdi. Takipte olan hastada Mart 2016 da yapılan PET CT kontrolünde boyun, toraks, batında yayın lenf nodu tutulumu ve iskelet sisteminde multiple kemik tutulumu saptandı. Nüks hastalık olarak değerlendirilen hastaya 13 kür Nıvolumab tedavisi verildi. Ocak 2017 de yapılan PET CT de daha önceki lezyonların devam ettiği ve üzerine dalak tutulumu eklendiği görülmüş olup değerlendirmede progrese hastalık kabul edildi. Ocak-Şubat 2017 de 2 kür ICE sonrası kontrol PET CT de tam remisyon görüldü. Hastaya OKIT planlandı fakat mobılızasyon başarsızlığı nedeniyle nakil yapılamadı. Takibe alınan hastada, Mayıs 2017 de takiplerinde ultrasonografide boyunda en büyüğü 2 cm bilateral multiple patolojik lenfadenopati saptandı. Hastaya erken nüks nedeniyle Brentuximab tedavisi verilmesi planlandı. 6 kür Brentuxımab tedavisi verilen hastada Aralık 2017 de kontrol PET-CT de yaygın lenfadenopatilerine ek olarak yaygın kemik lezyonları, sağ akciğerde kitlesel lezyon ve dalak tutulumu saptandı. Progresyon kabul edilen hastaya Bendamustine ve Lenalidomid kombinasyonu verilmesi planlandı. Ara değerlendirmede parsiyel regresyon olmakla birlikte toplam 10 kür Bendamustine ve Lenalidomıd sonrası Şubat 2020 PET CT de torakal ve batın içi lenfadenopatilerde, sağ akciğerde ve medüller kemik alanlarında yeni lezyonlar saptandı ve progresyon kabul edildi. Nisan 2020de 10 mg/gün everolimus verilmesi planlandı. 2 ay verilen Everolimus sonrası çekilen temmuz 2020 tarihli PET CT de mediastinal, torakal yeni lenfadenopatiler, bilateral akciğerde yeni lezyonlar, kortikal ve medüller yeni kemik tutulumları saptandı ve progresyon kabul edildi. Hastaya yeni tedavi planlandı ve liposomal doksorubisin + vinorelbin + gemsitabin tedavisi henüz devam etmektedir.

Sonuç: Hodgkin lenfomalı hastaların yaklaşık %30 unda relaps geliştiği bilinmektedir. Günümüzde relaps refrakter hastalıkta otolog ve/veya allogenik nakilin yanı sıra yeni ajanlar nüks/dirençli olgularda kabul edilebilir yanıt oranları ile kombine kemoterapiye alternatif olarak kullanılabilmektedir. Biz de relaps refrakter hodgkin lenfoma tanılı hastamızda everolimusa yanıt alamadığımızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: hodgkin lenfoma, everolimus

Kaynaklar

1- Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Klinik Kılavuzu, Syed A.Abutalib, Parameswaran Hari,Türkçeye çeviren Prof.Dr.Oral Nevruz

2- Johnston PB, Pinter-Brown LC, Warsi G, White K, Ramchandren R. Phase 2 study of everolimus for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Exp Hematol Oncol. 2018;7:12. Published 2018 May 11. doi:10.1186/s40164-018-0103-z

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-013 Referans Numarası: 193

INTRAUTERİN GELİŞİM GERİLİĞİNE YOL AÇAN GEBELİKLERDE KORD KANINDA TFH HÜCRELERİNİN İNCELENMESİ

Alper Özcan[1], Yeşim Haliloğlu[2,3], Şerife Erdem[2,3], Zehra Büşra Azizoğlu[2,3], Ayten Biçer[2,3], Özcan Yeniay Özarslan[4], Ömer Kılıç[4], Fatma Zehra Okuş[2,3], Halit Canatan[2], Musa Karakükçü[1], Semih Zeki Uludağ[5], Mehmet Serdar Kütük[6], Ahmet Eken[2,3], Ekrem Ünal[1]

[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ana Bilim Dalı
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı
[3]Betül Ziya Eren Genom Ve Kök Hücre Merkezi (genkök)
[4]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
[5]Erciyes Üniversitesitıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı
[6]Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği fetal ağırlığı 10 persentilin altında olan doğum ile sonuçlanır. İntrauterine gelişme geriliğinin patolojisinde çeşitli maternal, paternal ve plasental faktörler yer alırken etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada Intauterin Gelisim Geriligine yol acan gebelik hastaliklarindan Morbidly Adherant Placenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabetli (DM) annelerden yenidoğanlardaki kordon kanındaki kordon kanındaki T_{FH} hücre popülasyonlarındaki değişim ve patogeneze katkısının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kordon kanından Periferik kan mononükleer hücreler (PBMCs) Ficol-Paque kullanılarak izole edildi. Hücreler %10 FBS içeren medium içinde çözülüp sayıldı. T_{FH} hücreleri CD4+/CXCR5+/CD45RA- popülasyon olarak tanımlanmış flow sitometride gate (kapılar) alınarak tespit edilmiştir. Ayrıca hücreler PD1, CXCR3 ve ICOS boyaması yapılarak kantifiye edilmiştir.

Bulgular: T_{FH} absolut sayıları ve fenotipi, kontrol grubu ile MAP, HT ve DM grubu kordon kanında kıyaslanmış, HT grubunda, kontrole, DM ve MAP a kıyasla belirgin bir fark gözlenmiştir. PD1+, CXCR3+, ICOS+ T_{FH} hücre sayıları ve aktivitesi HT grubunda artmıştır.

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile intrauterin gelişim geriliğine neden olan üç farklı hastalık ile kordon kanındaki T_{FH} hücreleri arasındaki ilişki incelenmiş kordon kanındaki T_{FH} hücrelerinin 3 farklı IUGR a neden olan hastalıkta farklı expansiyon ve aktivite gösterdiği özellikle HT grubu gebelliklerde kordon kanında anlamlı ölçüde sayıca ve aktivite olarak arttığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Foliküler T hücreleri (TFH), İntrauterin Gelişim Geriliği, Morbidly Adherant Placenta (MAP), Gebelik Hipertansiyonu (HT) ve Gestasyonel Diyabet (DM)

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-014 Referans Numarası: 10

COVİD-19 İNFEKSİYONU SEYRİNDE EŞ ZAMANLI GELİŞEN AĞIR İMMÜNHEMOLİTİK ANEMİ

Fehmi Hindilerden[1], İpek Yönal Hindilerden[2], Zuhal Yeşilbağ[3], Kadriye Kart Yaşar[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]Istanbul Üniversitesi Istanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobioloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Giriş: Covid-19 seyrinde otoimmün trombositopeni, Guillain-Barré sendromu ve antifosfolipid sendromu gibi immün-aracılı komplikasyonlar bildirilmiştir. Covid-19 ilişkili immünhemolitik anemi giderek daha fazla tanınan klinik durumdur.

Olgu: 56 yaşında erkek hasta başağrısı, koku duyusu kaybı ve yorgunluk yakınmalarıyla sağlık kurumuna başvurmuş. Fizik muayenede ateş saptanmamış; solunum hızı ve oda havasında oksijen satürasyonu normal tespit edilmiş. Nazofarinks sürüntü örneği COVID-19 PCR örneği alınarak azitromisin başlanarak evde izolasyon koşuluyla taburcu edilmiş. Dört gün sonra dispne, kuru öksürük ve aşırı halsizlik yakınmalarıyla acil tıp kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede subfebril ateş ve taşipne saptandı. Oda havasında oksijen satürasyonu %91'di. İlk başvuruda alınan nazofarinks sürüntü örneği Covid-PCR pozitif olduğu öğrenildi. Kontrasssız toraks bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağda daha belirgin olmak üzere her iki akciğer alt lobunda, sol akciğer üst lob inferior lingular segmentte, sağ akciğer üst lob anterior, orta lob medial ve lateral segmentlerde periferal yamasal buzlu cam dansiteleri izlendi (Şekil 1). Covid - 19 pnömonisi tanısıyla yatışı yapıldı. Kan sayımında lökosit: 43930/µl, lenfosit:4800/µl, nötrofil: 35690/µl, hemoglobin:4,3 g/dl MCV: 94/fl ve trombosit: 497,000/µl saptandı. Biokimya testlerinde LDH ve indirekt bilirubin yüksek saptandı (sırasıyla 1200 IU/L ve 2.27 mg/dl). Retikülosit değeri yüksek saptandı (retikulosit yüzdesi: %10, mutlak retikülosit: 230,000). Çevre kan yaymasında çekirdekli eritrositler,sferositler ve polikromazi görüldü (Şekil 2). Direkt Coombs testi IgG 4+ve C3d 4+ saptandı. İlerleyici Covid-19 infeksiyonu nedeniyle favipravir başlandı. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgular Covid-19'un tetiklediği immünhemolitik anemi (İHA) olarak değerlendirildi. Sekonder İHA yapabilecek diğer viral, otoimmün and habis hastalıklar açısından özellik saptanmadı. Aktif Covid-19 hastalığı da göz önüne alınarak İHA tedavisi için intravenöz immünoglobulin (IVIG) 1 g/kg/gün 2 ardışık gün uygulandı.

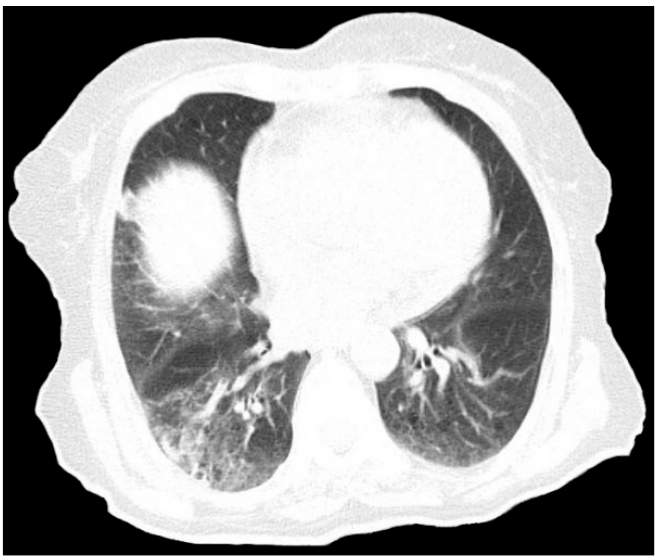
IVIG tedavisinin 3.gününde hemoglobin 5 gr/dl saptanması üzerine prednizolon 1 mg/kg/gün eş değeri metilprednizolon (MP) başlandı. Yatışın 12.gününde MP tedavisinin 8.gününde eritrsoit transfüzyon ihtiyacı ve pnömoni ilişkili semptomlar ortadan kalkmıştı. Yatışın 14.gününde kontrol nazofarinks Covid-19 PCR negatif rapor edildi ve taburculuğuna karar verildi. Taburculuk sırasında kan sayımında lökosit: 12130/µl, lenfosit:1450/µl, nötrofil: 9800/µl, hemoglobin:8,5 g/dl ve trombosit: 237,000/µl ve biokimya analizinde LDH: 600 IU/L ve indirekt bilirubin 0,49 mg/dl saptandı. Taburcu edildikten 1 hafta sonra MP 17.gününde hemoglobin 10.7 g/dl saptandı. Retikülosit ve LDH normal saptandı (sırasıyla, 238 IU/L ve 75 × 109/L). MP azaltma planı yapıldı.

Tartışma: İHA olgularının çoğu idiopatik olmakla beraber ilaçlar, otoimmün hastalıklar ve malinitelere bağlı sekonder İHA olguları da bildirilmiştir. Epstein-Barr virus ve sitomegalovirüs infeksiyonu zemininde İHA tarif edilmiştir. Olgumuzda r. Covid-19 seyrinde sıcak antikorlu İHA gelişmiştir. Hasta yatırıldığında 4 gündür azitromisin kullanmaktaydı. Azitromisin ilişkili İHA bildirilmemiştir ve 4 gün gibi kısa sürede ilaç ilişkili İHA gelişmesi beklenmemektedir. Bundan dolayı hastamızda gelişen İHA'nin, Covid-19 tarafından tetklendiği düşünüldü. Steroidlerin immünsupresif etkileri ve viral klirensi azaltma potansiyelleri nedeniyle İHA tedavisi için IVIG uygulandı ancak yanıt alınamadı. MP tedavisi altında hemoglobin düzeyi artış gösterdi. Covid-19 klirensinin sağlanması, İHA'nin düzelmesinde sorumlu olduğu düşünülmüştür. Covid-19 ilişkili immün aracılı komplikasyonlar artan sıklıkla tanınmaya başlanmıştır. Ağır anemi ile başvuran Covid-19 olgularında İHA akla getirilmelidir.

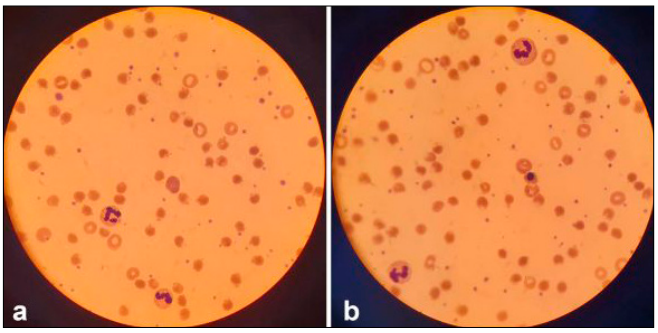
Anahtar kelimeler: Covid 19, immünhemoliz

Kaynaklar

Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, Merabet F, Mekinian A, Braun T, Damaj G, Delmer A, Cymbalista F.Lazarian G, et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with Covid-19 infection. Br J Haematol. 2020 May 6. doi: 10.1111/bjh.16794. Online ahead of print.



Resim 1.



Resim 2.

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-015 Referans Numarası: 57

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE HİPOMETİLE EDİCİ AJANLAR: TANI BAZLI TEDAVİ SEÇİMİ VE SONUÇLARI

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Miyelodisplastik sendrom (MDS), klonal hematopoetik kök hücre hastalığı olarak tanımlanır ve infektif hematopoezin bir sonucu olarak sitopeni ile karşımıza çıkmaktadır. Akut miyeloid lösemiye (AML) dönüşüm %30 oranında gözlenir. Kronik miyelomonositik lösemi (KMML), hematopoietik kök hücrenin klonal hastalığıdır ve kalıcı, mutlak monositoz ile karakterizedir. Yüksek doz kemoterapiye uygun olmayan AML, MDS ve KMML hastaları için hipometile edici ajanlar (HMA); azasitidin (5-azasitidin, AZA) ve desitabin (5-aza-2'-deoksitidisin, DAC), toksisite riski yüksek hastalarda tedavi seçenekleridir. AZA ve DAC arasında etkinlik açısından net destekleyici veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda orta veya yüksek riskli MDS, AML ve orta veya yüksek riskli KMML hastalarında HMA'nın sağkalım ve yanıt üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Gereç ve Yöntem: Ocak 2005 ile Ocak 2020 arasında HMA ile tedavi edilen 114 (114) hasta retrospektif olarak incelendi. Otuz (30) hasta çalışma dışı bırakıldı. Bulgular: Kalan 84 hastanın 37'si kadın (%44) ve 56'sı erkekti. (%56). AML'li 35 (%41.7) hasta, MDS'li 39 (%46.4) hasta ve KMML'li 10 (%11.9) hasta vardı. Elli (50) hasta (%59.5) AZA ve 34 hasta (%40.5) ise DAC ile tedavi edilmişti. İstatistiksel analiz sonucunda; DAC kullanan ($p = 0.022$) veya MDS tanısı alan ($p = 0.002$) hastalarda daha fazla remisyon olduğu görüldü. MDS grubunda, DAC kullanan hastalarda da daha fazla remisyon gözlendi ($p = 0.046$). Lojistik regresyon analizi sonucunda yaş artışının 0.889 kat risk faktörü olduğu ve MDS'li hastaların yanıtsızlık açısından, AML hastalarından 4.14 kat daha fazla risk taşıdığı görülmüştür. Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız MDS, AML ve KMML hastalarında AZA ve DAC kullanımını karşılaştıran türünün ilk örneğidir. DAC kullanımının MDS'de anlamlı derecede üstün olduğu bulundu. Çalışmanın tek merkez verilerini

içermesi önemli bir avantaj olmakla birlikte; sınırlı bir hasta grubuna sahip olması önemli bir kısıtlama olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Miyelodisplastik Sendrom (MDS), Akut Miyeloid Lösemi (AML), Hipometile Edici Ajanlar, Azasitidin, Desitabin

Kaynaklar

1.Duchmann M, Itzykson R. Clinical update on hypomethylating agents. Int J Hematol. 2019 Aug;110(2):161-169. doi: 10.1007/s12185-019-02651-9.

2.Santini V, Allione B, Zini G, Gioia D, Lunghi M, Poloni A, Cilloni D, Sanna A, Masiera E, Ceccarelli M, Abdel-Wahab O, Terenzi A, Angelucci E, Finelli C, Onida F, Pelizzari A, Ferrero D, Saglio G, Figueroa M, Levis A. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2018 Feb;32(2):413-418. doi: 10.1038/leu.2017.186.

3.Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010;28:556- 61.

4.L. Wu, X. Li, C. Chang, F. Xu, Q. He, D. Wu, Z. Zhang, J. Su, L. Zhou, L. Song, X. Chao, Y. Zhao, Efficacy and toxicity of decitabine versus CHG regimen (low-dose cytarabine, homoharringtonine and granulocyte colony-stimulating factor) in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: a retrospective study, Leuk. Lymphoma 57 (2016) 1367–1374.

Tablo 1. Yanıt Durumları ile Tanı ve Tedavi Karşılaştırması

			Yanıt Durumu		Ki-Kare	p
		Yanıtsız	Remisyon	Toplam		
Tedavi	AZA	43 (%86)	7 (%14)	50(%100)	5.285	0.022
	DAC	21 (%61.8)	13 (%38.2)	34 (%100)		
	Toplam	64 (%76.2)	20 (%23.8)	84 (%100)		
Tanı	AML	31 (%88.6)	4 (%11.4)	35 (%100)	11.85	0.002
	MDS	23 (%59)	16 (%41)	39 (%100)		
	KMML	10 (%100)	0 (%0)	10 (%100)		
	Toplam	64 (%76.2)	20 (%23.8)	84 (%100)		

Tablo 2. MDS ve AML Alt Gruplarında Tedavi- Yanıt Karşılaştırması

			Yanıt Durumu		Ki-Kare	p
		Yanıtsız	Remisyon	Toplam		
MDS	AZA	17 (%73.9)	6 (%26.1)	23 (%100)	3.776	0.046
	DAC	6 (%37.5)	10 (%62.5)	16 (%100)		
	Toplam	23 (%59)	16 (%41)	39 (%100)		
AML	AZA	20 (%95.2)	1 (%4.8)	21 (%100)	0.953	0.329
	DAC	11 (%78.6)	3 (%21.4)	14 (%100)		
	Toplam	31 (%88.6)	4 (%11.4)	35 (%100)		

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-016 Referans Numarası: 199

PRİMER KUTANÖZ FOLİKÜL MERKEZ HÜCRELİ LENFOMA

Saadet Akarsu[1], Mine Bağışlar[2], Hilal Balta[3]

[1]Fırat Üniveritesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bd, Elazığ
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ad, Elazığ
[3]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ad, Elazığ

Giriş: Primer kutanöz lenfomalar nadir görülen deri hastalıklarıdır. %60 erkeklerde görülmekte olup en sık görülen mikozis fungoides/Sézary sendromu (%55), primer kutanöz B-hücreli lenfoma (KBHL, %29), primer kutanöz CD30+ T-hücreli lenfoproliferatif hastalık (CD30+ KLPH, %11), ve diğer tip T-hücreli lenfoma (%5)'dır. KBHL, B lenfositlerinin monoklonal proliferasyonu ile karakterize uzun süre sadece deriye sınırlı kalan lenfoma tipidir. Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma (PKFMHL), tanıda sistemik/nodal tutulum göstermeyen neoplastik folikül merkez B hücrelerinin tümörüdür. PKFMHL, KBHL'ların en yaygın (%50) görülen tipidir. Tüm kutanoz lenfomaların ise %10-20'sini oluşturur.

Biz, kliniğimizde PKFMHL tanısı konulan genç bir kız hastayı, hastalığın nadir görülmesi ve uzun süreli iyileşmeyen deri lezyonlarında erken tanının önemini vurgulamak için sunmak istedik.

Olgu Sunumu: 1459199 dosya nolu MY isimli 16 yaş kız hastada 1 yıl önce ve özellikle son 4 aydan beri sol kaşının kenarında sivilce benzeri yapılar çıkmaya başlamış. Fındık büyüklüğüne ulaşınca başvurduğu dermatolog tarafından 2 cm büyüklüğünde biyopsi alınmış. Fizik muayenede lenfadenopati ve organomegali dahil patoloji saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde WBC 8.790/mm^3, Hb 14 g/dl, Plt 250/mm^3, %77 nötrofil, ESR 7 mm/saat, CRP <3.14 mg/L, LDH 178 U/L, total protein/albümin 7.5/4.9 g/dl, üre/kreatinin 33/0.72 mg/dl, ürik asit 4 mg/dl, 25-OH vit D3 9.8 IU, serum demiri 69 mg/dl, ferritin 4.8 ng/ml, vit B12 185 pg/ml, fibrinojen 233 mg, Ig'ler normal, viral belirteçler negatif olarak saptanıldı. Biyopside cerrahi sınırlarda tümör varlığı net değerlendirilememiş olup PAX5 (+++), CD20 (+++), CD79 (+++), CD57 (-) ve CD15 (-) ile B hücreli malign deri lenfoması saptandı. PET/CT'de malignite ile uyumlu hipermetabolik alan saptanmadı. Bu nedenle cerrahi sınırların tümörsüz olacağı ikinci reeksizyon yapıldı. Bu kez cerrahi sınırlar temiz saptandı. Radyoterapi uygun görülmedi ve takip edildi.

Tartışma: PKFMHL en sık 50-60 yaşlarda ve erkeklerde görülmesine rağmen daha genç hastalarda ve kadınlarda da gelişebilir. Olgumuz 16 yaş olarak oldukça genç ve bir kadın hasta idi.

Kutanöz lenfoid hiperplazi etiyolojisinde genetik, çevresel, enfeksiyöz ve immünolojik çeşitli kronik antijenik stimülasyonlar ile onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerde regülasyon veya disregülasyon gibi birçok faktör suçlanmıştır. Hastamızda hiçbiri mevcut değildi.

Hastaların %60'ında 1'den fazla lezyon ve lokalize bir bölgede (%30-40) görülür. Az sayıda (%10-20) hastada çok sayıda bölgeye yayılmış deri lezyonları görülür. KBHL'nin tüm tiplerinde kırmızı-kahverengi renkli nodüller ve tümörler ön plandadır. Genellikle baş ve gövde yerleşimli lezyonlardır. Gelişimi aylar hatta yılları bulabilir.

Histopatolojik bulgular, genellikle epidermisi tutmayan, öte yandan da derin dermis ve subkütan dokuya lokalize nodüler ya da diffüz infiltrat gösterirler.

PKFMHL, mükemmel prognozu olan düşük grade lenfomadır. Tedavi edilmez ise agresif seyir gösterebilir.

Çoğu olguda (%90) deri ötesine yayılmaz. Rekürrens meydana gelirse, ekstrakutanöz yayılım en fazla bölgesel lenf nodları ve kemik iliğine olur. PKFMHL'da, en uygun prognoz bacaklarda gözlenendedir. Hastamızın lezyonları yüzünde sol kaş dış kısmında idi.

PKFMHL'de, büyüme paterni, blast hücre sayısı ve lokalize ya da multifokal hastalık oluşuna bakılmaksızın 5 yıllık sağkalım %95'ten fazladır. Kutanöz relaps %20'dir. Cerrahi eksizyon ve/ya da bölgesel radyoterapi ile başarılı tedavi edilebilir. Radyasyon dozu 4-12 Gy gibi düşük dozlarda verilir. Aşırı deri lezyonları olanlar çoğu hastada sistemik ritüksimab ile tam remisyon sağlanmıştır.

Sonuç: PKFMHL, sentrosit ve sentroblastların neoplastik proliferasyonu ile karakterize nadir görülen, KBHL tipidir. Olgumuz beklenenden çok daha erken yaşta ve kadın cinsiyette olması nedeniyle nadir olduğu için sunuldu.

Anahtar kelimeler: Kutanoz lenfoma, primer kutanoz B-hücreli lenfoma, primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Özer Arıcan, Neşe Önver, Fulya Özpuyan. Primer kutanöz folikül merkez hücreli lenfoma. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2010; 20(1):40-5.
2. Peñate Y, Servitje O, Machan S, et al. The First Year of the AEVD Primary Cutaneous Lymphoma Registry. Actas Dermosifiliogr 2018; 109(7):610-616.
3. Skala SL, Hristov B, Hristov AC. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma. Arch Pathol Lab Med 2018; 142(11):1313-1321.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-017 Referans Numarası: 203

DAPSON KULLANIMIYLA PREZENTE OLAN GLUKOZ 6 FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİNE BAĞLI OLUŞAN HEMOLİTİK ANEMİ OLGUSU

Ali Doğan

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Van

Giriş: Hemolitik anemi (HA) eritrositlerin normal yaşam sürelerinin eritrosit dışı sebeplere veya eritrositlerin kendilerine ait yapısal değişikliklere bağlı olarak kısalmasından kaynaklanan anemiler grubudur. Pemfigus vulgaris (PV) tanılı hastaya dapson tedavisi devam ederken gelişen HA'den

sonra bakılan Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği saptanan olguyu sunduk.

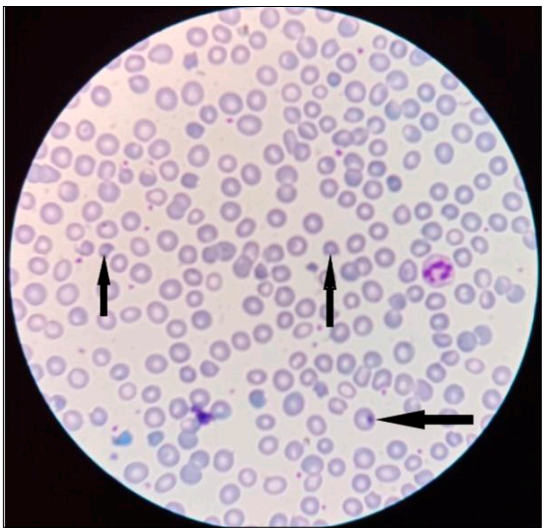
Olgu: 66 yaşında kadın hasta, yüzünde kelebek şeklinde göz kapaklarında içine alan ciltten kabarık eritem ve yer yer içi sıvı dolu sarımsı bül olan lezyonlar nedeniyle (**Resim 1**) dermatolojiye başvuruyor. Punç biyopsi sonucu PV olarak raporlanıyor. Hastaya dapson 2x50 mg, metilprednizolon 1x16 mg başlanıyor. Laboratuvar: WBC 8.1x10^9/L, hemoglobin (Hgb) 12.3 gr/dl, trombosit 270x10^9/L, MCV 86 fl, LDH 210 U/L, ALT 22 U/L, AST 16 U/L, direkt bilirubin (DB) 0.5 mg/dl, İndirekt bilirubin (İB) 0.8 mg/dl, Cr 0.59 mg/dl, folat ve B12 normal olarak saptandı. Tedaviden 6 gün sonra halsizlik, solukluk, skleralarda sararma olması ve değerlerininde Hgb 3,8 gr/dl, trombosit 222x10^9/L, MCV 108 fl, Cr 0,8 gr/dl, AST 60 U/L, LDH 810 U/L, İB 6.4 mg/dl, DB 0.8 mg/dl olması üzerine hasta HA ön tanısıyla hematolojiye yönlendiriliyor. Hastanın skleraları ikterik, cildi soluk, organomegalisi ve periferik LAP'ı yoktu. İdrarında koyulaşma vardı. PY'de; makrositer-normositer, anizositoz-poikilositoz, şiztosit, polikromazi ve heinz body mevcut idi (**Resim 2**). Retikülosit %5.2, ANA, antidsDNA, direkt ve indirekt coombs testleri negatif idi. Batın USG ve PA akciğer grafisinde patolojik bulgu yoktu. Hastanın G6PD düzeyi 3.52 IU/gHb (7.48-10.20) ve Haptoglobulin 8 mg/dl (30-200) olup ikiside düşük saptandı. Hastadaki HA tablosunun dapsona bağlı olduğunu düşünerek ilacı kestik. Hastaya 2 Ü ES verdik. Takiplerinde kliniğinde giderek düzelme oldu. On gün sonra Hgb 11,8 gr/dl, MCV 98 fl, AST 28 U/L, LDH 260 U/L, İB 0.44 mg/dl saptandı.

Tartışma: G6PD eksikliği kalıtsal olup metabolik bozukluğa bağlı HA sebeplerinden biridir. En sık görülen eritrosit enzim eksikliği olup, X'e bağlı resesif geçiş göstermesi nedeniyle erkeklerde sık görülür. Dünyada 400 milyon kişinin etkilendiği tahmin edilmektedir. G6PD eksikliği Türkiye genelinde %0.5 olup Çukurova Bölgesi'nde %8.2 oranındadır. G6PD eritrositleri oksidan strese karşı koruyan en önemli enzimdir. Glutatyonu redükte eden ve glutatyon redüktazın kofaktörü olan NADPH üretimi ile pentoz fosfat yolağında eritrositler oksidatif strese karşı korunur. G6PD eksikliğinde NADPH azalır böylece glutatyon redüktaz düzeyi düşerek eritrositler oksidatif strese daha duyarlı hale gelerek hemolize uğrar. G6PD eksikliğinin %30'u kendini yenidoğan sarılığı olarak gösterir. Kalan kısım ise yaşamının bir döneminde ilaçlar, enfeksiyonlar ve favizm gibi oksidatif strese maruz kaldığında klinik olarak kendini gösterir. Dapson eritrosit içerisindeki hemoglobin redüktazı inhibe ederek, hemoglobinin oksidasyonunu azaltır. Bu durum G6PD enzim eksikliğinde daha belirgin olup bundan dolayı en sık görülen yan etkisi methemoglobinemi ve hemolizdir. Dapson dermatologlar tarafından lepra, PV, büllöz pemfigoid gibi birçok hastalıklarda tercih edilmektedir. Olgumuzda PV nedeniyle dapson kullandıktan sonra HA gelişti. İlaca bağlı oluşan otoimmün HA, eritrosit membranı ve immün sistem arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan durumdur. Hastamızda; coombs testlerinin negatif ve G6PD eksikliğinin olması, dapson kullandıktan sonra HA gelişmesi nedeniyle ilaca bağlı otoimmün HA'yi dışladık. G6PD eksikliğine bağlı HA'nin tedavisi oksidan strese sebep olan ilaç, enfeksiyon ve favizm gibi durumlardan kaçınmaktır. Hgb 7 gr/dl'in altında ise, Hgb 7-9 gr/dl arasında semptom veya hemoglobinürisi varsa kan verilebilir.

Sonuç olarak G6PD eksikliğinde dapson kullanmak riskli olup HA oluşma ihtimali yüksektir. Bu olgumuzda; dapson başlamadan önce G6PD enzim düzeyine bakarak sonradan oluşabilecek ciddi bir komplikasyon olan HA'yi önleyebileceğimiz farkındalığını oluşturmak istedik.

Anahtar kelimeler: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz, Dapson, Hemolitik Anemi, Pemfigus Vulgaris

Resim 1. Yüzünde kelebek kanadı şeklinde her iki göz kapaklarınıda içine alan ciltten kabarık eritem ve yer yer içi sıvı dolu sarımsı bül olan lezyonlar



Resim 2. Py bulguları; makrositer-normositer, anizositoz-poikilositoz, şiztosit, polikromazi ve heinz body mevcut

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-018 Referans Numarası: 101

AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ATRA İLE POSAKONAZOL ETKİLEŞİMİ SONUCU GELİŞEN HİPERKALSEMİ

Hacer Berna Afacan Öztürk, Murat Albayrak, Senem Maral, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Pınar Akyol, Mesut Tığlıoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: A vitamininin fizyolojik bir metaboliti olan all-trans retinoik asit (ATRA), akut promiyelositik lösemi (APL) tedavisinde devrim yarattı (1). Çoğu APL vakası t (15; 17) (q22; q21) kromozomal translokasyonu gösterir; bunun sonucunda PML/retinoik asit reseptörü a (RARa) füzyon geni meydana gelir. Miyeloid farklılaşma sırasında APL hücrelerinin olgunlaşması promiyelosit evresinde bloke edilir ve ATRA, lösemik hücrelerin terminal farklılaşması ve apoptozisini indükler (2). APL hastalarında ATRA kullanarak çok yüksek oranda tam remisyon (CR) elde edilirken, literatürde sistemik ATRA tedavisi ile ilişkili yan etkiler rapor edilmiştir. ATRA kullanımı ile ilişkili hiperkalsemi, nadir görülen yan etkiler arasında bildirilmiştir (3). APL tedavisinde ATRA ile posakonazol etkileşimi sonucu gelişen hiperkalsemi olgusunu sunacağız.

Olgu Sunumu: 49 yaşında kadın hasta, pansitopeni nedeniyle yapılan tetkiklerde APL tanısı alarak, daunorubisin 60 mg/m^2/gün (3 gün), sitozin arabinosid 100 mg/m^2/gün (7 gün) kombinasyonu ile ATRA 45 mg/m^2/gün tedavisine başlandı. Hastaya febril nötropeni nedeniyle intaniye bölümünün önerisi üzerine piperasilin/tazobaktam tedavisi ve 300 mg/gün dozunda posakonazol tedavisi eklendi. ATRA tedavisinin 6. gününde nefes darlığı, kilo artışı olan hastada ATRA sendromu olarak düşünülerek, ATRA kesildi ve deksametazone 2x10mg/gün başlandı. Takiplerinde bilirübin yüksekliği gelişmesi üzerine posakonazol ve profilaktik aldığı ilaçlar kesildi. İnduksiyon sorasında remisyonda izlenen hastaya 1. Konsolidasyon tedavisi olarak ATRA 45 mg/m^2/gün (15gün) ve idarabucin 5 mg/m^2/gün (4gün) kemoterapisi ve profilaksi posakonazol 300 mg/gün planlandı. Tedavi öncesinde kalsiyum değeri (9,79 mg/dl) laboratuar normal sınırlarında (8,6-10,2 mg/dl) yer alan hastanın Posakonazol ve ATRA tedavisi ile birlikte kalsiyum değerlerinde (10,3-10,6-10,8-11,1mg/dl) progresif olarak yükselme izlendi. Hastanın D vitamini 21,9 ng/ml, PTH: 17,8 pg/ml normal sınırlarda tespit edildi. Hiperkalseminin, posakonazol ve ATRA etkileşimi sebebi ile olabileceği düşünülerek ATRA ve posakonazol kesildi. Hidrasyon tedavisi ile 4 gün içerisinde kalsiyum düzeyi normale gelince ATRA tekrar başlandı ama posakonazole devam edilmedi. Takiplerinde kalsiyum yüksekliği izlenmedi.

Tartışma: ATRA'nın metabolizmasının Sitokrom P450 yolağı üzerinden olduğu, özellikle CYP 2C9 ve CYP3A4 enzimleri ile yakından ilişkisi bilinmektedir (4). Azol anti-fungallerinin sitokrom P450 enzim sisteminin güçlü inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. Ketokonazol kullanımı ile ATRA'nın serum konsantrasyonun arttığı (5), ATRA kullanımı sırasında vorikonazol kullanımı ile hiperkalsemi gelişen bir vaka (6) ve itrakonazol

ile ATRA birlikte kullanımı ile oluşan hiperkalsemi vakası (7) literatürde tanımlanmıştır.

ATRA tedavisi sırasında yan etki insidansını azaltmak için, sitokrom P450 enzim sistemini inhibe edebilen herhangi bir ilacın kullanımını sınırlamak uygun olabilir. Literatür gözden geçirildiğinde; azol grubu ilacın kesilmesinden sonra ATRA'nın ne zaman yeniden başlatılabileceği ile ilgili net bir bilgi yoktur. Bu vaka sitokrom P450 enzimlerini inhibe eden ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığında ATRA'nın yan etkilerini izlemenin önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Akut Promiyelositik Lösemi, All-Trans-Retinoik Asit, Posakonazol, Hiperkalsemi

Kaynaklar

1. Huang ME, Ye YC, Chen SR et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 1988; 72: 567-72.
2. Sato A, Imaizumi M, Saito T et al. Detection of apotosis in acute promyelocytic leukemia cells in vivo during differentiation-induction with all-trans retinoic acid in combination with chemotherapy. Leuk. Res. 1999; 23: 827-32.
3. Akiyama H, Nakamura N, Nagasaka S, Sakamaki H, Onozawa Y. Hypercalcaemia due to all-trans retinoic acid. Lancet 1992; 339: 308-9.
4. Marill J, Cresteil T, Lanotte M, Chabot G. Identification of human cytochrome P450s involved in the formation of alltrans-retionic acid principle metabolites. Mol Pharmacol 2000; 58:1341-1348.
5. Rigas JR, Francis PA, Muindi JR, Kris MG, Huselton C, DeGrazia F, et al. Constitutive variability in the pharmacokinetics of the natural retinoid, all-trans-retinoic acid, and its modulation by ketoconazole. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1921-1926.
6. Bennett MT, Sirrs S, Yeung JK, Smith CA. Hypercalcemia due to all trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia potentiated by voriconazole. Leuk Lymphoma. 2005; 46(12):1829-31.
7. Cordoba R, Ramirez E, Lei SH, Lopez de la Guia A, Sanjurjo MJ, Carcas AJ, Hernandez-Navarro F. Hypercalcemia due to an interaction of all-trans retinoic acid (ATRA) and itraconazole therapy for acute promyelocytic leukemia successfully treated with zoledronic acid. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(10):1031-2.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-019 Referans Numarası: 102

ANAGRELİD TEDAVİSİ ALAN HASTALARIN KAYIT EDİLDİĞİ ÇOK MERKEZLİ, PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Osman İlhan[1], Gülsüm Özet[2], Burhan Turgut[3], Mehmet Hilmi Doğu[4], Salih Aksu[5], Birol Güvenç[6], Vahap Okan[7], Ali İhsan Gemici[8], Ömür Gökmen Sevindik[9], Şeyhmuz Ertop[10], Ali Ünal[11], Didar Yanardağ Açık[12], Hakan Keski[13], İnci Alacacıoğlu[14], Birgül Öneç[15], Oktay Bilgir[16], Güven Çetin[17], Tülin F. Tuğlular[18]

[1]Ankara Üniversitesi;
[2]Ankara Numune Hastanesi;
[3]Namık Kemal Üniversitesi;
[4]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[5]Hacettepe Üniversitesi;
[6]Çukurova Üniversitesi;
[7]Gaziantep Üniversitesi;
[8]Sanliurfa Mehmet Akif Inan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[9]Firat Universitesi;
[10]Bülent Ecevit Üniversitesi;
[11]Erciyes Üniversitesi;
[12]Sağlık Bilimleri Universitesi, Adana Şehir Hastanesi;
[13]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[14]Dokuz Eylul Üniversitesi;
[15]Düzce Üniversitesi;
[16]İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi;
[17]Bezmi Alem Üniversitesi;
[18]Marmara Üniversitesi

Amaç: Anagrelid, Türkiye'de Esansiyel Trombositeminin (ET) ikinci basamak tedavisi için 2008 yılında Thromboreductin® markasıyla tescil edilmiştir. Düşük ET insidansı nedeniyle, uzun süreli tedavide anagrelidin etkinliğini değerlendirmek için bir hasta kaydı program talep edilmiştir. Anagrelidin ilk uzun sureli Türkiye verilerini sağlamak için hasta kayıt programına 18 hematoloji merkezi katılmıştır.

Yöntemler: Çok merkezli pazarlama sonrası gözlemsel kayıt, "gerçek yaşam" koşulları altında ET hastalarında anagrelidin uzun vadeli etkinliğini değerlendirmek için yapılır. Klinik bilgiler, tedavi eden hekimler tarafından kayıt defterine girildi. Risk faktörleri, geçmiş trombotik ve kanama olayları gibi ilgili klinik verilerin yanı sıra, "majör" ve "minör" olaylar olarak sınıflandırılan hastalık semptomları ve antikoagülasyon dahil olmak üzere önceki ET tedavileri, böbrek ve karaciğer fonksiyon parametreleri dahil laboratuvar değerleri ve kan sayımları düzenli olarak izlendi.

Bulgular: Anagrelid Hasta Kayıt veritabanının bu değerlendirmesi, 179'u (%63,3) kadın ve 104'ü (%36,7) erkek olan 283 ET hastasını (medyan yaş: 55 yıl) içermektedir. Yetkili makamların onayına göre, tüm hastaların hidroksiüre (HU) başlaması gerekti, ardından 82 hasta HU kombinasyonu ile anagrelide başladı, 200 hasta anagrelid monoterapiye geçti ve 1 hasta interferon ile kombinasyon anagrelid başlattı. Ortanca gözlem süresi 3,6 yıldı (aralık: 30 gün - 15,2 yıl). 894 x 10 9 / l'lik bir medyandan başlangıçtaki trombosit sayısı, anagrelid tedavisi ile 421 x 10 9 / l'lik bir medyana düşürülmüştür. Bu değerlendirmeye dahil edilen 1043 hasta yılı (HY) boyunca toplam 78 ET ile ilgili olay (hem trombotik hem de kanama olayları) rapor edilmiştir. ET ile ilişkili olay öyküsü olan 74 hastadan 64 hasta (%86), anagrelid tedavisi altında olaysız sağ kalmıştır. İlk ET ile ilişkili komplikasyonların ortaya çıkışındaki ortalama trombosit değeri 1000 x 10 9 / l'den düşüktü. Yeni toksisite gözlemlenmemiştir.

Sonuç: Anagrelidin, "gerçek hayat" koşulları altında klinik deneyler dışında tedavi edilen ET hastalarında trombosit sayısını düşürme ve hastalıkla ilgili olayları azaltma açısından etkili olduğunu düşünüyoruz. Olumlu uzun vadeli verilerimize dayanarak, anagrelidin Esansiyel Trombositeminin tedavisinde birinci basamak ajan olarak kabul edilebileceğini öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Anagrelid, Esansiyel Trombositopeni

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-020 Referans Numarası: 206

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ İLE İLİŞKİLİ ANOREKTAL YERLEŞİMLİ PLAZMABLASTİK LENFOMA OLGUSU

Taner Tan[1], Selin Berk[2], Hale Bülbül[2], Yusuf Ulusoy[2], Ayşegül Zobi Akpolat[1], Zeynep Karaali[1], Rafet Eren[2], Mesut Ayer[2], Betül Aytekin[3], Nur Büyükpınarbaşılı[3]

[1]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları
[2]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji
[3]İstanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Patoloji

Giriş: Plazmablastik lenfoma (PBL) nadir görülen bir hematolojik kanserdir. İlk kez 1997 yılında tanımlanmış olup yaygın büyük B-hücreli lenfomanın bir alt tipi olarak tarif edilmiştir. Olguların çoğu 2000 yılı sonrası bildirilmiştir. PBL sıklıkla genç yaş erkek hastalarda görülmekte ve ağız boşluğunda yerleşmektedir. En sık insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve Ebstein Barr virüs (EBV) ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda bildirildiği üzere gastrointestinal sistem ve deri ağız boşluğu dışında en sık tutulan bölgelerdir. PBL'ler transkripsiyon faktörlerinin artmış ifadesi, plazmablastik/plazmasitik farklılaşma, B hücre göstergelerinden CD20 ve PAX5 negatifliği, CD38, CD138 ve MUM1/IRF4, Blimp1 ve XBP1 gibi plazma hücre göstergelerinin pozitifliği ile tanımlanan özgün bir immünfenotipe sahiptir. Burada anorektal bölgede yerleşmiş ve HIV enfeksiyonu ile ilişkili bir PBL olgusu sunulmuştur.

Olgu: 38 yaşında kadın hasta Temmuz 2020 tarihinde anal bölgede ağrı nedeniyle acile başvurdu. Fizik muayenede hastanın soluk, hipotansif ve taşikardik olduğu tespit edildi; anal bölgede hastanın 2.5 ayda hızla büyüdüğünü ifade ettiği yaklaşık 20 cm çapında, üzeri kanamalı kitle ve batında kolostomi torbası görüldü (Resim 1). İki hafta önce kitleden biyopsi alındığı ve anal çıkışın kapanmış olması nedeniyle kolostomi açıldığı öğrenildi. Hastanın başvurusuna ait laboratuvar testleri Tablo 1'de sunulmuştur. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği saptanan hastaya Enfeksiyon Hastalıkları tarafından emtrisitabin/tenofovir disoproksil tedavisi başlandı. CD4 (+) hücre sayısı 165/mm3 olarak belirlendi. Hepatit C virüsü (HCV) pozitifliği için özgül bir tedavi önerilmedi. Kitlenin patolojik incelemesinde plazma hücreli neoplastik infiltrasyon görüldü; CD138 (+), Ki67 proliferasyon indeksi >%90, pansitokeratin, melan A, CD45 zayıf (+), CD3, CD20, HMB 45, HHV8, CD31, CD117, PAX5, MUM1 ve EBV (-), lambda ve kappa benzer yoğunlukta, IgG ve IgM zayıf (+), IgA (-) saptandı. Pozitron emisyon tomografide (PET) sağ supraklaviküler alana uyan lojda fokal artmış florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu (SUVmax:4.1), bilateral ortak, eksternal ve internal iliak zincir, pararektal, presakral, bilateral inguinal lenfatik alanlarda artmış FDG tutulumları (SUVmax:6.7)

ve tüm pelvis tabanını dolduran, sağ obturator ve gluteus minimus kas planlarına yayılan, koksiks, her iki iskium kolu ve rektum sağ yarımından sınırları ayırt edilemeyen, cilt/cilt altına egzofitik uzanımı olan 205x145 mm'lik düzensiz sınırlı yumuşak doku dansitesinde çok yoğun heterojen karakterde artmış FDG tutulumu izlendi (SUVmax:25). Tanısal doğrulama için sağ inguinal lenfadenopatinin eksizyonel biyopsisi yapıldı; patolojide lenf düğümünün yapısını kısmen silen ve perinodal alana yayılan, santral nükleollü, çoğu ekzantrik çekirdekli, atipik hücresel infiltrasyon görüldü. İmmünhistokimyasal çalışmada atipik hücreler CD38 (+), Kappa (+), Lambda (-), CD43 (+), EMA fokal (+), CD3 (-), CD20 (-), LCA (-), CD4 (-), CD56 (-), CD30 (-), PAX5 (-), CD79a (-), EBER (+), HHV-8 (-), Pansitokeratin (-), Ki-67 skoru yüksek (%90) olup bulgular plazmablastik lenfoma ile uyumlu bulundu. Hastaya kitlenin palyasyonu için radyoterapi uygulandı; ardından etoposid, prednizolon, vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin içeren EPOCH tedavisi başlandı. Hasta henüz ilk kemoterapi kürünü almaktadır.

Tartışma: HIV pozitif hastalarda lenfoma görülme riski 60-200 kat artmış olup HIV ile ilişkili PBL tüm HIV ile ilişkili lenfomaların yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır. PBL sıklıkla agresif seyirli, kötü prognozlu ve nadir bir hematolojik kanserdir. HIV pozitif olgularda kanser taramaları düzenli olarak yapılmalı, aynı şekilde PBL tanısı alan olgular da HIV yönünden taranmalıdır. PBL'de mevcut tedaviler kısa süreli remisyonlara olanak sağlamakla birlikte olguların yeterli kontrolü sağlanamadığından yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Bunun için de nadir görülen bu vakaların bildirimi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: insan immün yetmezlik virüsü, plazmablastik lenfoma

Resim 1

Tablo 1. Laboratuvar değerleri

Tetkik	*Sonuç*
Lökosit	8100/mm^3
Nötrofil	5500/mm^3
Lenfosit	1670/mm^3
Monosit	920/mm^3
Hemoglobin	6.1 g/dL
Hematokrit	%21.3
Ortalama eritrosit hacmi (MCV)	80.4
Trombosit	116000/mm^3
CRP	188 mg/dL
LDH	499 U/L
Böbrek-karaciğer fonksiyon testleri	normal
Anti Hbc IgG	pozitif
Anti HCV	pozitif
HCV RNA	negatif
Anti HIV	pozitif
HIV RNA	1100 kopya/mL
CD4	165 hücre/mm^3
Serum immünfiksasyon elektroforezi	zayıf IgG monoklonalitesi

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-021 Referans Numarası: 58

APPENDİSİT İLE PRESENTE OLAN MYELOİD SARKOM: NADİR BİR OLGU SUNUMU

Fatma Yılmaz, Murat Albayrak, Pınar Akyol, Buğra Sağlam, Mesut Tığlıoğlu, Merih Reis Aras, Hacer Berna Afacan Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştıma Hastanesi,hematoloji Bölümü,ankara,turkiye

Giriş: Granülositik sarkom, miyeloblastom veya kloroma olarak da adlandırılan miyeloid sarkom (MS); immatür miyeloid hücrelerinin ekstramedüller infiltrasyonu sonucu oluşur. Dünya Sağlık Örgütü'nün miyeloid neoplazmlar ve akut lösemi sınıflandırmasındaki 2016 revizyonuna göre; Akut miyeloid lösemi (AML) ve ilgili neoplazmların bir alt grubu olarak sınıflandırılmıştır(1). MS, AML'den daha agresif bir klinik seyre sahiptir. 2/1000000 insidansı ile nadir görülen izole MS sıklıkla kemik, periost, yumuşak doku ve lenf nodlarında yerleşim gösterir(2,3). Biz burada 44 yaşında appendisit tanısı ile appendektomi olan ve appendiksin patolojik değerlendirmesi sonucu MS tanısı alan nadir vakamızı sunmak istedik.

Olgu Sunumu: Sigara, alkol veya herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan 44 yaşındaki erkek hasta, ani başlangıçlı sağ alt kadran yerleşimli karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayeti ile acil servise başvurdu. Akut apandisit tanısı alan hastaya genel cerrahi bölümü tarafından appendektomi yapıldı. Appendektomi materyalinin patolojik ve immünhistokimyasal değerlendirmesi sonucu hastaya MS tanısı konuldu. Hemogramında; Beyaz küre (WBC): 43.2x10^9/L; nötrofil: 36.3x10^9/L; monosit: 2x10^9 /L, hemoglobin:11.5 g/dL ve trombosit: 100x10^9 /L saptanan hastanın periferik yayması lökositoz ve blastik hücre infiltrasyonu ile uyumlu olarak raporlandı. Bunun üzerine hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda %20 nin üzerinde myeloblast infiltrasyonu görüldü. Aspirasyondan çalışılan flow sitometri, MS kemik iliği tutulumunu da gösterecek şekilde AML-M5 olarak raporlandı. Hastaya daunorubucin 120 mg/gün, 3 gün + ARA-C 180 mg/gün, 7 gün olacak şekilde remisyon indüksiyon keoterapisi planlandı.

Tartışma: MS çoğunlukla akut ve kronik myeloid lösemi ile birliktelik gösteren nadir bir hematolojik malignitedir. Nadiren kemik iliği tutulumu olmadan de novo MS olarak görülmekle beraber sıklıkla sistemik hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavisiz bırakılan MS ortalama 1 yıl içinde AML'ye dönüşmektedir. MS'in klinik prezentasyonu tümor dokusunun lokalizasyonuna veya boyutuna göre değişmektedir. Bizim vakamızda başlangıç şikayeti, appendikste blastik hücre infiltrasyonu sonucu oluşan obstruksiyona bağlı ani sağ alt kadranda karın ağrısı, bulantı, kusmadır. Tanı koymak için kitlenin total eksizyonu altın standart yöntemdir. Bizim vakamızın appendiks materyalinin patolojisinde submukozada lenfoid foliküller arasında tabaka oluşturan büyük çekirdekli belirgin çekirdekçikli, geniş stoplazmalı monositoid görünümde ve monoblastik hücrelerle infiltrasyon izlendi ve Ki 67 proliferatif aktivitesi %20 nin üzerinde saptandı. MS tedavisinde ortak bir konsensus bulunmamakla beraber izole MS veya AML ile birliktelik gösteren MS tedavisinde konvansiyonel AML tedavi protokolleri önerilen rejimlerdir.

Sonuç olarak MS yumuşak dokuda myeloblastik hücre infiltrasyonu ile oluşan ve AML alt grubunda sınıflandırılan bir patolojidir. MS gibi tüm hematolojik malignitelerin atipik tutulum bölgesi ve klinik prezentasyonu her zaman akılda tutulmalıdır çünkü bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi agresif klinik seyirleri nedeni ile oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: myeloid sarkom,aml,appendisit,extramedüller

Kaynaklar

1)Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the Worth Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391

2)Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma:report of two cases and a review of 72 cases in the literature. Cancer.2002;94(6):1739

3) Neiman RS, Barcos M, Berard C, Bonner H, Mann R, Rydell RE,Bennett JM. Granulocytic sarcoma:aclinicopathologic study of 61 biopsied cases.Cancer. 1981;48(6):1426

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-022 Referans Numarası: 207

NADİR BİR MYELOM VAKASI: AUER-ROD BENZERİ İNTRASİTOPLAZMİK İNKLÜZYON CİSİMCİKLİ MYELOM

Sevilay Süreyya Ermis[1], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Müfide Okay Özgeyik [2], Eren Gündüz[1]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Eskişehir Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Multipl miyelom, kemik iliğinde bulunan plazma hücrelerin aşırı, anormal artması sonucu gelişen kemik iliği kanseridir.Tüm kanserlerin %1'ini, hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Hem plazma hücrelerinde hem de miyelom hücrelerinde çeşitli inklüzyonlar bildirilmiştir. Bunların çoğu hücreler içinde yoğunlaşan immünoglobulin hafif zincirleridir.Miyelomda Auer rod benzeri inklüzyon cisimleri de nadiren görülür. Bu cisimler kristalize lizozomal enzim birikintilerinden oluşur,ancak kesin doğası bilinmemektedir.Biz miyelom hücrelerinde auer rod benzeri stoplazmik inklüzyon cisimleri olan nadir bir miyelom hastasını sunuyoruz.

Olgu: 64 yaşında kadın hasta.kliniğimize son 2 ayda 20 kg kilo kaybı ve gece terlemesi ile geldi. Özgeçmişinde hipertansiyon harici özellik saptanmadı.FM: konjonktivası soluk. Bunun dışında muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.Laboratuvar sonuçları:Hemoglobin 8 g/dL,MCV:105.9fL;lökosit 4,5 x10^9/L; trombosit 70.10^3 /uL retikülosit sayısı%1.58, eritrosit sedimantasyon hızı 111 mm /saat.Totalproteini 9,69 g/dL,albümin 3.15 g/dL,ve LDH:105U / L, kreatinin 1.93mg/dl,AST 21U/L,ALT 25U/L Kalsiyum 8.5mg/dl fosfor 2.4 mg/dl,CRP 6.5mg/dl(0-5) idi. Periferik kan yayması makrositer eritrositler harici normaldi.B12 vitamin 169 olması nedeniyle verilen tedavi sonrasında Hb 9 anemisinde düzelme olmaması nedeniyle kemikiliği yapıldı.(Şekil 1).Kİ aspirasyonunda %54oranında çoğunda intrastoplazmik, azurofilik auer-rod benzeri inklüzyon cisimcikleri içeren eksantrik çekirdekli,mavi stoplazmalı hücreler izlendi. Bunların plazma hücresi olduğu düşünüldü.Işık mikroskobunda bu inklüzyon cisimcikleri Auer rodlara çok benziyordu.Hastanın immünoglobülin (Ig) değerleri:IgA47,04g/L(0,70-4g/L),IgM 0.20g/L(0.4-2.3g/L),IgG 4.8g /L (7-16g/L),serum k hafif zinciri 7.380 g/L(1.5–4g/L) λ hafif zincir 0.54g/L(0.83-2.24g/L), kappa/lambda oranı 13.67(1.29-2.61)idi. Serum protein elektroforezinde monoklonal band saptandı.(Şekil.2). Flow sitometri analizinde CD38,CD138 pozitif Plazma hücreleri olduğu görüldü. Direk kemik grafilerinde litik lezyon yoktu.Hastaya IgA kappa tipi multipl myelomteşhisi konuldu.Bortezomib-siklofosfamid-deksamethason tedavisi planlandı.

Tartışma: Geçmişte multipl miyelom, prolenfositik lösemi,hatta hipogamaglobulinemi gibi, lenfoproliferatif hastalıklarda benzer inklüzyon cisimcikleri tanımlanmıştır.(1,2,3)Bu kristal yapıların kesin doğası tamamen çözülmemiştir. Geçmişte bazı yazarlar,inklüzyonların içindekilerinin immünoglobulinler, hafif zincirler veya amiloid A antikorları olabileceğini belirmiştir(4).Metzgeroth ve arkadaşları bu inklüzyonların güçlü bir N-esteraz aktivitesi olduğunu ve bu Auer rod benzeri inklüzyonların lizozomal kökenini göstermiştir.Elektron mikroskobik incelemeler, miyeloid Auer çubuklarının morfolojisi ile yakın ilişkilerini göstermektedir. Olgumuzda olduğu gibi özellikle kappa tipi paraprotein türü miyelomda görülür.Prognostik önemi için farklı bilgiler vardır.Teke H. ve ark. yazısında bu inklüzyon cisimciklerinin daha kısa süreli sürvi ile ilişkili olduğunu bildirmektedir.(5). Das S ve ark. ise bu inklüzyon cisimciklerinin multipl myelomlu hastaların prognozlarını etkilemediğini ve daha çok morfolojik değişiklikler olduğunu belirtmişlerdir.(6). Prognostik önemini belirlemek için bu tür vaka raporlarının bildirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, inklüzyon cisimcikleri

Kaynaklar

1: Steinmann B. Über azurophile stäbchenförmige Ein-schlüsse in den Zellen eines multiplen Myeloms. Dt Arch Klin Med 1940; 185:49-61.

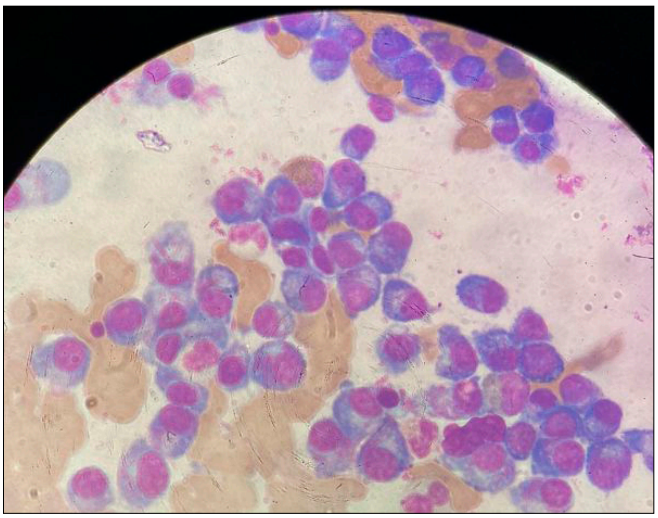
2: Nakamine H, Nishihara T, Saito K, Takenaka T, Maeda J. Needle-shaped inclusions in plasma cells in a patient with hypogammaglobulinemia. Am J Clin Pathol 1982; 78:549-55.

3: Lemez P. Auer-rod-like inclusions in cell of B-lymphocytic lineage. Acta Haematol 1988; 80:177-8.

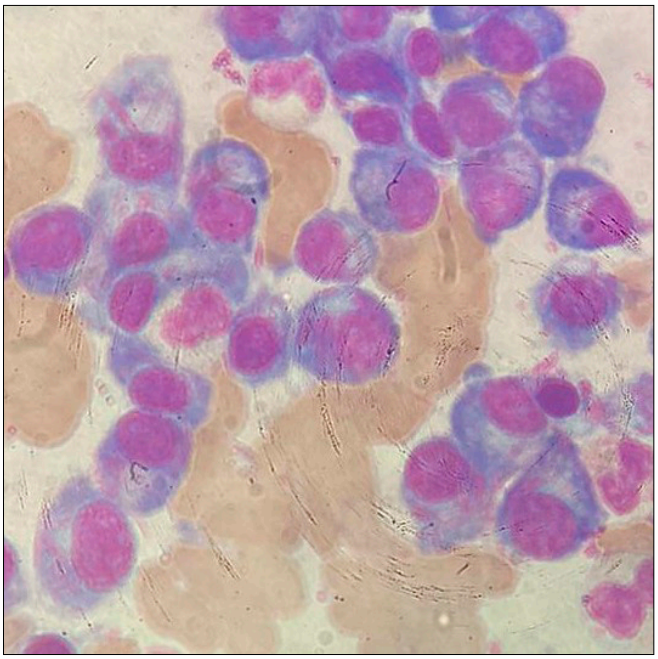
4: Metzgeroth G, Back W, Maywald O, et al. Auer-rod like inclusions in multiple myeloma. Ann Hematol. 2003;82:57-605)

5: Teke H Ü,Karagülle M,Andıç N et al.Auer-rod-like intracytoplasmic inclusions in a patient with multiple myeloma.Journal of Applied Hematology.2013;47:45,46

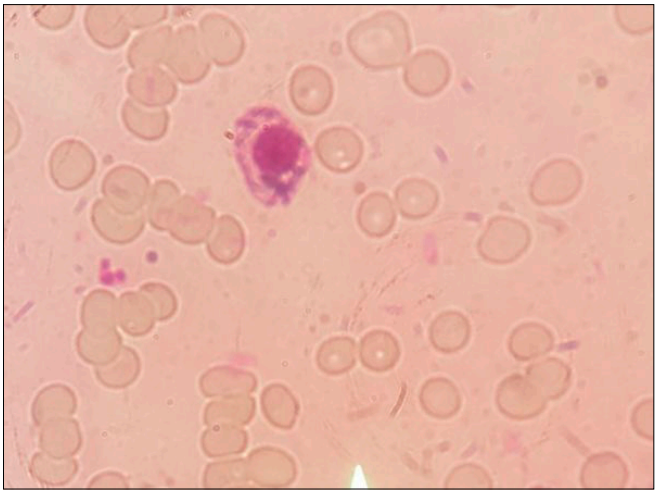
6: Das S, Kakkar N, Ahuja B, Lal M.Auer rod-like inclusions in myeloma cells in apatient with Ig G multiple myeloma. Indian J Pathol Microbiol. 2006 Oct;49(4):561-3



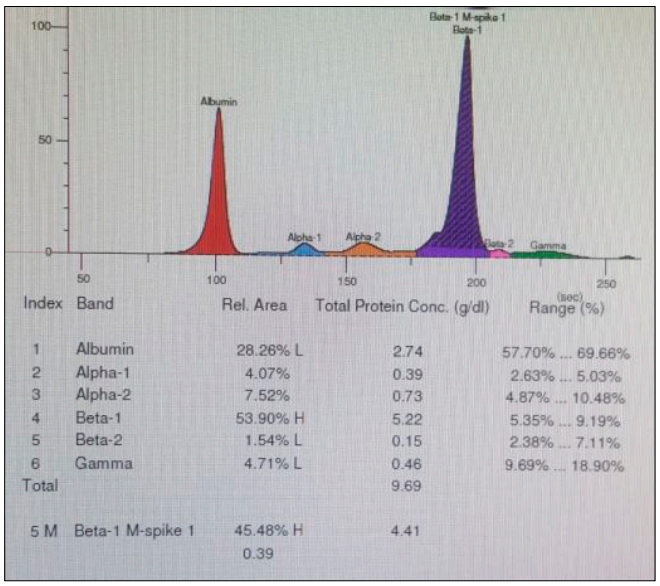
Şekil 1a. Eksantrik çekirdekli, mavi sitoplazmalı hücreler



Şekil 1b. Auer-rod benzeri inklüzyon cisimcikleri içeren myelom hücreleri



Şekil 1c. Rulo formasyonu ve inklüzyon cisimcikleri



Şekil 2. Monoklonal gamopati mevcut

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-023 Referans Numarası: 59

YÜKSEK DOZ SİTOZİN ARABİNOSİD SONRASI GELİŞEN AKUT SEREBELLAR SENDROM: OLGU SUNUMU

Fatma Yılmaz, Mesut Tığlıoğlu, Pınar Akyol, Merih Reis Aras, Buğra Sağlam, Senem Maral, Ümit Yavuz Malkan, Murat Albayrak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştıma Hastanesi,hematoloji Bölümü,ankara,turkiye

Giriş: Sitozin Arabinosid (sitarabin, ARA-C) 1950'lerin başında bir tür sünger olan cryptothetıa crypta'dan keşfedilen AML (akut myeloid lösemi), ALL (akut lenfoblastik lösemi), KML (kronik myeloid lösemi), relaps/refrakter hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma, primer SSS lenfoması tedavisinde kullanılan, antimetabolitler grubundan pirimidin analoğu olan bir kemoterapötik ajandır. Tedaviye bağlı görülen en sık yan etkisi kemik iliği süpresyonuna bağlı oluşan sitopenilerdir. Ek olarak bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, oral aft, hepatik disfonksiyon ve nörolojik yan etkiler görülebilmektedir. Sistemik ve intratekal uygulamalarda periferik nöropati, konvülzyon, serebral disfonksiyon gibi birçok nörolojik yan etki görülebilmekle birlikte, klasik sitarabin nörotoksisitesi yüksek doz sistemik tedavi sonucu ortaya çıkan akut serebellar sendrom şeklinde presente olmaktadır. Biz de yüksek doz Sitozin Arabinosid kullanımı sonrası akut serebellar sendrom gelişen vakamızı paylaşmak istedik.

Olgu sunumu: 61 yaşında akciğer kanseri öyküsü olan ve B-ALL tanısı ile kliniğimizde allojeneik kök hücre nakline uygun olmadığı için (akciğer malignitesi öyküsü nedeni ile) Hyper CVAD A ve B kolu alterne tedavi planlanan hastada, 2. kür Hyper CVAD B kolu [ARA-C dozu 3 gr/m^2 (5.5 gr/gün) 2 gün boyunca] tedavisinin 6.gününde konuşmada peltekleşme, el ve ayak hareketlerinde koordinasyon bozukluğu gelişti. Detaylı nörolojik muayenesinde konuşmada dizartri mevcuttu, serebellar muayene için yapılan ölçülü ve ardı sıra hareket testlerinde başarısızdı. Yapılan görüntüleme tetkikleri sonucu hastanın mevcut durumunu açıklayacak herhangi bir yer kaplayıcı lezyon veya vasküler patoloji saptanmadı. Nöroloji bölümünce akut serebellar sendrom olarak değerlendirilen hastanın bu duruma sebep olacak diğer patolojilerin de ekarte edilmesi ile; mevcut durumu Hyper CVAD B kolunda yüksek doz verilen sitozin arabinosid yan etkisi olarak değerlendirildi. Takiplerinde hasta ARA-C maruziyetinden sonraki 11.günden itibaren semptomlarda belirgin gerileme oldu ve 14-15. günlerde tamamen normale döndü.

Tartışma: Akut serebellar sendrom ilaç uygulamasının başlangıcından 3-8 gün sonra başlar; dizartri, disdiadokokinezi, dismetri ve ataksi gibi serebellar bulgularla kendini gösterir ve ilacın kesilmesi ile büyük oranda düzelir. Ancak hastaların yaklaşık 1/3'ünde serebellar fonksiyonlar tam olarak düzelmeyebilir. Kesin bir tedavisi olmadığından, tedavi planlanırken hastanın performansı, yaşı gibi faktörler göz önünde bulundurularak doz ayarlaması yapılması ve hastaların nörolojik bulgular açısından yakından izlenmesi uygun bir yaklaşım olur.

Anahtar kelimeler: ARA-C,AKUT LENFOBLASTIK LÖSEMİ,SEREBELLAR TOKSİSİTE

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-024 Referans Numarası: 104

BEYİN OMURİLİK SIVISI POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU İLE BCR-ABL POZİTİFLİĞİ SAPTANAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ VAKASI

Mürüvvet Seda Aydın, Mustafa Kemal Yeniay, Emel İşleyen, Gülten Korkmaz Akat, Funda Ceran, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Erişkin akut lenfoblastik lösemi tarihsel olarak kötü seyre sahiptir. Bcr-abl pozitif B-akut lenfoblastik löseminin özellikle tirozin kinaz inhibitörleri döneminden önce belirgin kötü seyrettiği bilinmektedir. Ancak tirozin kinaz inhibitörleri hastalık seyrini değiştirmiştir (1, 2). Burada, kemik iliği ve periferik kanda lösemik tutulumu olmayan hastada bcr-abl pozitifliğinin beyin omurilik sıvısında gösterilebildiği nadir ve zor bir vakayı sunmaktayız.

Vaka: Kırk üç yaşında erkek hasta bir aydır olan yürüme güçlüğü ve ateş ile hastanemize başvurdu. Hasta uzun süredir Kanada'da yaşamaktaydı. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir hastalık ya da ilaç kullanımı yoktu. COVID-19, nazal ve boğaz sürüntüsünde polimeraz zincir reaksiyonu testi ile dışlanmıştı. Fizik bakısında alt uzuvlarda motor güçsüzlük mevcuttu. Hastanın nedensel araştırmalarında çekilen bilgisayarlı tomografide yaygın patolojik lenf bezeleri ve pankreasta 92x70 mm kitle olması üzerine mezenterik lenf bezesinden tru-cut biyopsi yapıldı. Patoloji neoplazi düşündürmekle birlikte lenfoma ile metastatik lezyonu ayırt edemedi. Ancak eksizyonel supraklaviküler lenf nodu biyopsisi (Ki-67 %80, Tdt, CD34, PAX5 ve CD10 pozitif boyanan) yüksek dereceli B lenfoblastik lenfoma/lösemi olarak raporlandı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde lenfoma tutuluma ait bulgu saptanmadı. PET-BT'de diyafram altı ve üstü lenf nodları ile beraber; pankreasta, retrokrural alanda, omentum ve testiste tutulumlar saptandı. Hastada bu süreçte nöroloji bölümünce de güçsüzlük sebebi araştırılmaktaydı. Elekromyografisinde alt uzuvlarda aksonal motor tutulumlu polinöropati saptandı. Kranial ve tüm spinal manyetik rezonans görüntülemelerinde nörolojik bulguları açıklayacak kitlesel lezyon saptanmadı. Elektroensefalografi normaldi. Hastaya daha önce yapılan lomber ponksiyon örneklemelerinde de tanısal bulguya rastlanmamıştı. Paraneoplastik panel (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma) negatifti. İzlemde nörolojik bulgularında ilerleme olan ve kontrol görüntülemelerinde hidrosefeli gelişen hasta kliniğimize araştırıldığı klinikten devralındı. Hastanın lomber ponksiyonu tekrarlandı ve gönderilen lomber ponksiyon örneği akım sitometrisi CD10+ CD19+ B-akut lenfoblastik lösemi tutulumu lehine idi. Hastaya mevcut bulgularla Hiper-CVAD (siklofosfamid, vinkristin, dekzametazon, adriamisin) indüksiyon kemoterapisi ile beraber, intratekal tedavisi başlandı. Bu süreçte beyin omurilik sıvısından gönderilen örnekte polimeraz zincir reaksiyonu testi ile bcr-abl (P190) pozitifliği saptandı. Hastanın ilk kürü ile beraber klinik bulgularında belirgin düzelme gözlenirken, hasta klinikten kendi isteği ile ayrılmıştır.

Tartışma: Beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu çalışmaları daha çok çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi çalışmaları olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda T veya B hücre klonalitesi gösterildiğinde tanısal anlamda büyük fayda sağlandığı gözlenmiştir (3-5). Erişkin lenfoma ve lösemilerde de yine klonalite çalışılmıştır (6). P210 pozitifliğinin beyin omurilik sıvısında gösterildiği bir ekstramedüller blastik faz kronik myeloid lösemi vakası rapor edilmekle beraber (7), P190 pozitifliğinin gösterildiği bu vaka bizim literatürde rastlayabildiğimiz ilk vakadır. Periferik kan ya da kemik iliği tutulumu olmayan bu vakada, P190 pozitifliğinin beyin omurilik sıvısında gösterilmiş olması hastalık seyrini ve tedavisini ciddi anlamda değiştireceği hatta allojeneik hematopoietik kök hücre nakli kararını etkileyeceği için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, bcr-abl, Beyin omurilik sıvısı, Polimeraz zincir reaksiyonu

Kaynaklar

1. Del Principe MI, et al. Clinical significance of occult central nervous system disease in adult acute lymphoblastic leukemia. A multicenter report from the campus all network. Haematologica. 2019.

2. Samra B, et al. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. Journal of hematol & oncol. 2020;13(1):70.
3. Pine SR, et al. Detection of central nervous system leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia by real-time polymerase chain reaction. The Journal of molecular diagnostics: JMD. 2005;7(1):127-32.
4. Biojone E, et al. MRD in cerebrospinal fluid at diagnosis: a more intensive treatment protocol was able to eliminate the adverse prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & lymphoma. 2012;53(1):89-95.
5. Cancela CSP, et al. Use of the PCR as a Complementary Method for the Detection of Central Nervous System Involvement in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical laboratory. 2018;64(1):205-9.
6. Galoin S, et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid cells in the detection of leptomeningeal involvement by B-cell lymphoma and leukaemia: a novel strategy and its implications. British journal of haematology. 1997;99(1):122-30.
7. Beedassy A, et al. Extramedullary blast crisis in a patient with chronic myelogenous leukemia in complete cytogenetic and molecular remission on IFN-alpha therapy. Leukemia res. 2000;24(8):733-5.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-025 Referans Numarası: 211

FAKTÖR VII EKSİKLİĞİ BULUNAN HASTALARDA AMELİYAT ÖNCESİ VE SONRASI YÖNETİM: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ufuk Demirci, Sedanur Gülsaran, Volkan Baş, Elif G. Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Otozomal resesif geçişli nadir görülen kanama hastalıklarının içinde kalıtsal Faktör VII eksikliği en sık görülendir. Prevelansı yaklaşık 1/500.000'dir. Pıhtılaşma Faktörü VII (FVII), karaciğer tarafından üretilen plazma K vitaminine bağımlı serin proteazdır. Pıhtılaşma üzerindeki rolü doku faktörü ile etkileşimi ile başlar. Pıhtılaşmayı tetiklemek için sadece küçük miktarlarda FVIIa gereklidir. FVII plazma yarılanma ömrü 2.5-5 saattir (1). Kalıtsal Faktör VII eksikliği hastaları, asemptomatik durumdan merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal kanama gibi ciddi hayatı tehdit eden kanamalara kadar geniş bir klinik fenotip spektrum ile karakterizedir. FVII <2%olan hastalarda ciddi kanamalarla gelir iken, %20 > olanla hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Yine de faktör düzeyi %20-50 arasında olan hastalarda da kanama görülebilir (2).

Kalıtsal Faktör VII eksikliği genellikle bir kanama atağından sonra veya aile öyküsü olan vakalarda tarama amacıyla yapılan tetkikler ile teşhis edilir. Bununla birlikte özellikle asemptomatik olan vakalarda Faktör VII eksikliği tesadüfi bir bulgu olarak saptanabilir. İzole protrombin zamanı uzaması olan hastalarda sulandırma testi ile düzeltilmesi sonrasında FVII düzeyi iki kez düşük gösterilirse tanı konulabilir (3).

Kalıtsal FVII eksikliğinin tedavisi için şu anda birkaç terapötik seçenek mevcuttur: i. rekombinant aktifleştirilmiş Faktör VII, ii. plazmadan türetilmiş Faktör VII, iii. taze donmuş plazma ve iv. protrombin kompleksi konsantreleri. Ancak hastalarda akut spontan kanama epizodları veya cerrahi için kanama riski tahmini ve tedavi seçenekleri zordur.

Biz de merkezimizde ameliyat öncesi ve sonrasında yönetimini yaptığımız kalıtsal FVII eksikliği olan hastalarını paylaşmak istedik.

Method: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalaıkları Hematoloji Bölümü tarafından 2017-2020 yılları arasında izlenen ve izlemleri sırasında tedavileri ve takipleri düzenlenen Faktör 7 eksikliği bulunan hastalar hastane bilgi işlem sistemi ve hasta dosyaları üzerinden tarandı.

Vakalar: Faktör 7 eksikliği olan 4 hastamızın cerrahi operasyonu mevcuttu. 3 hastamızda faktör düzeyi nedeniyle rFVII kullanımı gerekti (Tablo- 1, Tablo- 2).

Tartışma: Yerine koyma tedavisi kullanılmadıkça, FVII eksikliği olan hastalarda yapılacak olan ameliyatın intraoperatif veya postoperatif kanama nedeniyle tehlike altında olduğu bildirilmiştir. Genel ortak yaklaşım, ameliyat olacak hastalarda idame tedavisinin FVII aktivitesi %10-15'in altında olan hastalara ve veya tekrarlayan kanama öyküsü olan hastalara uygulanması gerektiğine inanılmaktadır. Rekombinant aktive FVII (rFVIIa, NovoSevenS, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarka) kullanımı ile birçok vakada başarılı sonuçlar elde edilmektedir ancak optimal tedavi rejimi hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. Genel yaklaşım 4 saat aralıklarla 15–30 µg/kg dozunda rFVII uygulamasıdır (4,5).

Bizler de merkezimizde hastalarda pre-operatif 15–30 µg/kg rFVII tedavisi planladık ve ilk dozlarını pre-operatif hemen öncesinde ameliyathanede uyguladık. Sonrasında plazma yarı ömrü doğrultusunda, hastalara yapılan işlemin kanama riskini artırma şiddeti ve hasta izleminde cerrahi alana uygulanan işlemler göz önünde tutularak devam rFVII uygulamalarına devam edildi. rFVII uygulanan 3 hastanın tedavi yapılma süresi ortalama 2 gün idi. 1 hastanın faktör 7 düzeyi > %20'nin üzerinde olduğu için tedavisiz izlendi. Hastalarda post-operatif dönemde kanama görülmedi. Hiçbir hastada uzun dönem izlemde tromboz gelişmedi.

Nadir görülen FVII eksikliği eğer akla getirilmez ise tanısı olmayan hastalarda peri operatif ve post operatif durumlarda hayati tehdit edici kanamalara neden olabilir. Hastaların tanı sonrasındaki tedavisi ve izlemi operasyon sonrasında oluşabilecek kanama riski ve yan etki profilleri açısından önemlidir. Hastalarımızda mevcut tedavi ve yakın izlem sayesinde hastanede kısa süreli yatışı sağlayabildik. Ayrıca bu izlemle post operatif dönemde kanama ya da tromboz yan etkisi izlemedik.

Anahtar kelimeler: Faktör VII

Kaynaklar

1) Klitgaard T, and Nielsen TG. Overview of the human pharmacokinetics of recombinant activated factor VII. Br J Clin Pharmacol. 2008 Jan;65(1):3-11.
2) Moerloose P. De, Schved J.-F, and Nugent D. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. Haemophilia (2016), 22 (Suppl. 5), 61–65
3) Napolitano M, Siragusa S, and Mariani G. Factor VII Deficiency: Clinical Phenotype, Genotype and Therapy. J. Clin. Med. 2017, 6, 38
4) Kim S-H, Park Y. S, Kwon K-H, and et al. Surgery in patients with congenital factor VII deficiency: A single center experience. Korean J Hematol 2012;47:281-5.
5) Windyga J, Zbikowski P, Ambroziak P, et al. Management of factor VII-deficient patients undergoing joint surgeries – preliminary results of locally developed treatment regimen. Haemophilia (2013), 19, 89–93

Tablo 1.

Vakalar	Yaş- Cinsiyet	PT (sn)	APTT (sn)	Sulandırma PT (sn)	FVII %	Semptomatik Kanama Öyküsü	rFVII Kullanım Öyküsü
Vaka- 1	23 / Kadın	21.9	28.2	13.6	9	Burun kanaması	Var
Vaka- 2	48 / Kadın	24.9	24	13.5	1.9	Yok	Yok
Vaka- 3	29 / Erkek	28.9	24.6	13.5	2	Burun kanaması	Yok
Vaka- 4	31 / Erkek	15.4	12.6	13	47	Yok	Yok

Tablo 2.

Vakalar	Ameliyat	Yatış Süresi	rFVII Kullanımı	Toplam Tedavi Dozu	Ortalama Günlük Doz	Ameliyat Sonrası Kanama	Ameliyat Sonrası Emboli
Vaka- 1	Sezaryen Doğum	3 gün	1 gün	4 mg	4 mg	Yok	Yok
Vaka- 2	Karpal Tünel	3 gün	2 gün	10 mg	5 mg	Yok	Yok
Vaka- 3	Rinoplasti	5 gün	2 gün	12 mg	4 mg	Yok	Yok
Vaka- 4	Kolesistektomi	2 gün	Verilmedi	Verilmedi	Verilmedi	Yok	Yok

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-026 Referans Numarası: 212

ÖNEMİ BİLİNMEYEN MONOKLONAL GAMMOPATİLİ HASTADA SUBKORNEAL PUSTULER DERMATOZİSİN MULTPLE MYELOM BENZERİ TEDAVİ EDİLMESİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Gülsaran, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif G. Ümit, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati (ÖBMG) klonal bir hastalık olup Multipl Myeloma (MM), lenfoproliferatif hastalıklara, amiloidoz veya hafif zincir birikimi hastalığına yılda %1 oranında ilerleyebilir. Hastalarda ek olarak artmış enfeksiyon, periferik nöropati, tromboembolizm, monoklonal gammopati ile ilişkili böbrek hastalığı riski de artmış olarak bulunur. Bu nedenlerle hastaların periodik takibi önemlidir (1,2). Literatürde bu hastalarda subkorneal püstüler dermatoz (Sneddon-Wilkinson Hastalığı) gibi yönetilmesi zor olan dermatolojik bulgularla ile ilgili vaka paylaşımları bulunmaktadır.

Vaka: 65 yaşında, erkek; IgA-Kappa ÖBMG ile 5 yıldır takip edilmektedir. 10 yıldır olan, ciltten kabarık püstüler lezyonların artması ile dermatolojiye

danışıldı. Vücudun %30'undan fazlasını oluşturan lezyonların özellikle üst ekstremitenin gövde, intertrigöz alanları ve fleksör yüzlerinde olduğu görüldü. Biopsi sonucu subkorneal püstüler dermatoz (SPD) olarak raporlandı. Dermatoloji hekiminin önerisiyle Dapson 50 mg PO / gün başlandı ve sonrasında 2x50 mg PO / gün'e çıkarıldı. Tedavinin 30. gününde kolşisin 2x0.5 mg PO / gün ve topikal kortikosteroid eklendi. 60. günde lezyonlar tamamen geriledi. Tedavinin 90. gününde hemoglobin düzeyi 2 birim azaldı. Retikülosit %3,76, MCV 104 fL, Direkt Coombs negatif, Toplam Bilirubin 2,1 mg / dl, indirekt bilirubin 1,8 mg / dl saptandı. Periferik yaymada her alanda 2 adet parçalanmış eritrosit görüldü. Dapsona bağlı hemoliz nedeniyle tedavi kesildi. 2 hafta sonra yeni lezyonlar gelişti. Tedavinin bırakılmasının 4. haftasında Hemoglobin seviyeleri normaldi, G6PD seviyeleri normal bulundu. 50 mg PO / gün dapson başlandı, ancak 4. günde retikülositoz gelişmesi ve laktat dehidrojenazın artması izlendi. Metilprednizolon 24 mg PO / gün ve topikal steroid başlandı, yanıt alınamadı. Hasta tekrar ÖBMG açısından incelendi ve CRAB / SLIM bulgusu saptanmadı. Endikasyon dışı onam ve hastanın onamı ile MM benzeri tedavi, Bortezomib (1,3 mg / m^2/hafta) + Deksametazon (20 mg/hafta) başlandı. Lezyonlar bir kurs sonra neredeyse tamamen geriledi (Şekil 1-2). 5 kurs sonrasında takibe alındı.

Tartışma: Sneddon-Wilkinson Hastalığı kronik seyirli, nükslerle seyreder, idiyopatik, iyi huylu ve nadir görülen püstüler cilt hastalığıdır. Literatürde ÖBMG, MM, piyoderma gangrenozum, romatoid artrit, lupus eritematozus, sjogren sendromu, Chron hastalığı, Multple Skleroz, hipertiroidizm, hipotiroidizm, kronik lenfositik lösemi, timoma ve skuamöz akciğer kanseri ile ilişki gösteren yayınlar bulunmaktadır (3,4). IgA ÖBMG, SPD hastalarının%40'ında gösterilmiştir (5). Kadınlarda ve 4. dekatta sıktır. Histolojik olarak, subkorneal bölgede az sayıda eozinofil ile artmış nötrofil birikimi görülür. Sıklıkla gövde, koltuk altı, kasık ve meme altı bölgesinde görülür. Klasik paraneoplastik pemfigustan farklı olarak ağız, gastrointestinal sistem, bronşlar gibi mukozal alanlarda görülmez (4,6).

Tedavi Dapsonun önemlidir. Acitretin, etretinate, isotretinoin, PUVA, oral kortikosteroidler, topikal kortikosteroidler, kolşisin, siklosporin ve infliksimab diğer tedavi yöntemleridir. Ayrıca Dapsone ile kombinasyon olarak kullanılabilirler (3,6).

Hastamızda Dapson ile yanıt alındı ancak hemolitik anemi nedeniyle kullanılamadı. Lezyonlar topikal ve oral steroidlerle kontrol altına alınamadı. Literatürde, ÖBMG ve MM hastalarında çoklu miyelom tedavisi ile SPD bulgularının gerilediği gösterilmiştir (2,7). von dem Borne ve ark. MM vakasında Talidomid + Deksametazon'u takiben otolog kemik iliği nakli ile SPD bulgularında uzun süreli yanıt gözlendiği göstermiştir (7). Hastamızda Bortezomib + Deksametazon ile 1 kür tedavi ile cilt bulgularının tamamen gerilediğini gözlemledik.

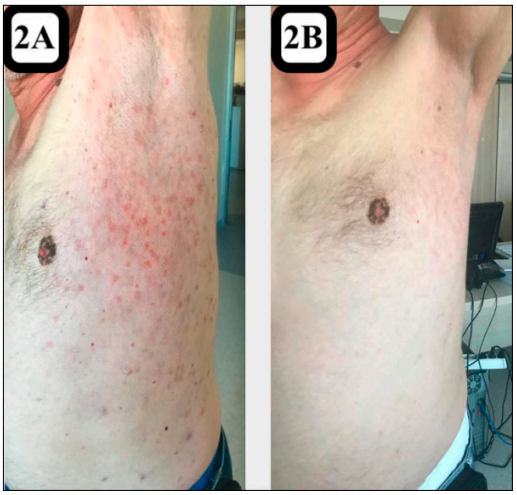
Karşılaşacağımız bir sonraki sorun, hastanın MM gibi tedaviye devam edip etmeyeceği veya dozu azaltarak yanıt süresini takip edip etmeyeceğidir. Bu hastalarda tedavi sonrasında Otolog nakil gerekliliği de tartışılabilir. Bu soruya ilişkin net bir görüş yok.

Anahtar kelimeler: Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati Subkorneal Pustuler Dermatozis

Kaynaklar

1. Mouhieddine TH, Weeks LD and Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Blood (2019) 133 (23): 2484–2494.
2. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2018 Oct 4;132(14):1478-1485
3. Ceccarelli G, Molinelli E, Campanati A, et al. Sneddon-Eilkinson Disease and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in the Elderly: Case Report. Case Rep Dermatol 2019; 11:209-214
4. Adam Z, Krejčí M, Pour L, et al. IgA pemphigus associated with monoclonal gammopathy completely resolved after achievement of complete remission of multiple myeloma with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone regimen. Wien Klin Wochenschr (2010) 122: 311–314
5. Rongioletti F, Patterson JW and Rebora A. The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies. J Cutan Pathol 2008: 35: 705–721
6. Mayba J and Hawkins CN. First presentation of Sneddon-Wilkinson disease with unexpected immunoglobulin A gammopathy: A case report and review of the literature. JCMS Case Reports: 2019
7. von dem Borne PA, Jonkman MF, and van Doorn R. Complete remission of skin lesions in a patient with subcorneal pustular dermatosis (Sneddon- Wilkinson disease) treated with anti-myeloma therapy: association with disappearance of M- protein. Br J Dermatol. 2017 May;176(5):1341-1344.

Resim 1. A - 1B tedavi öncesi



Resim 2. A - 2B tedavi sonrası

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-027 Referans Numarası: 107

12 YIL SONRA DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMAYA TRANSFORME OLAN SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA OLGUSU

Melda Özkan, Bilge Uğur, Murat Yıldırım, Ebru Kılıç Güneş, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Amaç: Marjinal zon lenfomadan (MZL) diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DBBHL) transformasyon riski foliküler lenfoma hariç diğer indolen lenfomalarda oldukça düşüktür. Progresyon riskini belirleyen faktörlerle ilgili oldukça sınırlı veri bulunmaktadır. Splenik MZL tanısından 12 yıl sonra testis tutulumu da saptanan double ekspresör DBBHL'e transformasyon gösteren bir olgu sunulacaktır.

Olgu: Splenik MZL tanısını 12 yıl önce alan ve splenektomi yapılarak remisyonda takip edilen 82 yaşında erkek hasta karında şişlik şikayeti ile hematoloji polikliniğine başvurdu. B semptomu olmayan hastanın fizik muayenesinde lenfadenopati ve hepatomegali saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmesinde; WBC: 16.7x10^3, Len:7.9x10^3, Hb:11.9 gr/dL Plt:146x10^3, LDH:175 U/L, Sed:8 mm/h bulundu. Hastanın kemik iliği biyopsisinde Grade 2 fibrozis ile birlikte splenik marjinal zon lenfomanın kemik iliği tutulumu histolojik ve immünfenotipik olarak rapor edildi Evreleme amaçlı çekilen PET-CT'de gastrohepatik alanda en büyüğü 1,7 cm çapında birkaç adet (SUV max: 2,0) lenf nodları, periportal, portokaval, retrokaval alanda komşu barsak segmentinden net sınır ayrımı yapılamayan en büyüğü 3,5 cm çapında nodüler alanlar (SUV max: 3,0) saptandı. PET-CT'de eş zamanlı sağ testiste asimetrik artmış aktivite tutulumu (SUV max: 5,7) saptanması nedeni ile olası primer testis malignitesi açısından konsülte edildiği üroloji kliniği tarafından hastaya orşiektomi yapıldı. Patoloji sonucu c-myc(+), Bcl-2(+), Bcl-6(-), ki-67 %70 DBBHL olarak raporlandı.Periferik lenfadenopatisi olmayan hastaya mevcut intraabdominal lenf bezlerinden biyopsi amaçlı laparoskopi planlandı ancak hasta kabul etmediği için yaptırılamadı. Hastaya yaşı, komorbiditeleri ve performansından ötürü tekli rituksimab tedavisi ve eş zamanlı intratekal kemoterapi

başlandı. 6 kür sonunda hastanın kontrol PET değerlendirmesinde tam yanıtta olduğu saptandı. Ancak yüksek nüks riski öngörülen hasta yakın takibe alındı.

Tartışma: MZL'da yüksek serum LDH düzeyi, dörtten fazla nodal bölge tutulumu ve tedavi sonrası tam yanıt sağlanamaması yüksek dereceli lenfomalara progresyon açısından bağımsız risk faktörleridir. Son yapılan çalışmalarda delesyon 20q12'nin nodal MZL'den DBBHL'e transformasyonda risk oluşturduğu saptanmıştır.

Sonuç: Belirtilen risk faktörlerinin hiç birine sahip olmayan hastamızda kemik iliğinde splenik MZL tutulumu saptanmışken eş zamanlı testiste DBBHL tutulumu olması da oldukça nadir görülen bir durumdur. Splenik MZL öyküsünden 12 yıl sonra testis tutulumu ile saptanan double ekspresör DBBHL acaba transformasyon değilde ikinci primer tümör olabilir mi sorusunu akıllara getirmiştir. Bir diğer öngörü SMZL'nın geç nüksü ile eş zamanlı DBBHL gelişimi olmuştur. Bu olasılıkları daha gerçekçi değerlendirebilmemiz için 12 yıl önceki ve şimdiki örneklerde klonalite çalışmaları olanağına sahip olmamız gerekiyor.

Anahtar kelimeler: Splenik Marjinal Zon Lenfoma, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Transformasyon

Erişkin Akut Lösemiler

P-028 Referans Numarası: 213

NADİR GÖZLENEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ ALT TİPİ - MYELOFİBROZİSİN EŞLİK ETTİĞİ AKUT PANMYELOZİS: OLGU SUNUMU

Ufuk Demirci[1], Sedanur Gülsaran[1], Volkan Baş[1], Busem Binboğa Kurt[2], Hakkı Onur Kırkızlar[1], Elif G. Ümit[1], Fulya Özpuyan[2], Ahmet Muzaffer Demir[1]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML), klinik ve genetik olarak heterojen bir miyeloid neoplazm grubudur, kötü prognozludur. Hem tanı hem de tedavi üzerine yapılan çalışmalar ile hastaların izlemlerinde belirgin güncellemeler olmakta ve Genetik, immünohistokimyasal özellikler ön plana geçmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 miyeloid neoplazm sınıflandırmasında Miyelofibrozlu akut panmiyelozis (APMF), AML- sınıflandırılamayan alt grupta yer almaktadır. Tanı ve yönetimi zor olan nadir bir antite olan APMF, AML hastalarının %1'inden azını oluşturur. Ana özellikleri arasında kemik iliği fibrozu ve hızlı bir seyir gösteren pansitopeni bulunur.

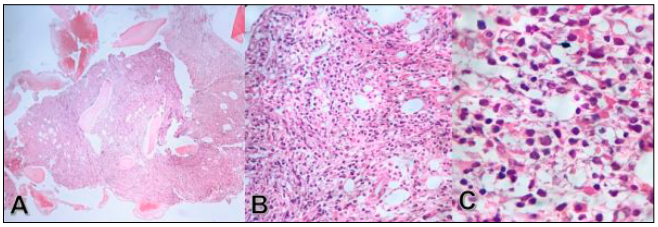
Vaka: 55 yaşında kadın hasta, halsizlik ile başvurdu. Alt ekstremitede ekimoz dışında fizik muayenesinde bulgu yoktu. Llökosit sayısı 1500 uL, nötrofiller 800 uL, hemoglobin 6.8 g / dl, MCV 83.2 fL ve trombosi değerleri 41.000 uL olarak saptandı. Retikülosit düzeyi düşüktü, hipoproliferasyonu düşündürdü. LDH 363 U / L ve bilirubin düzeyleri normaldi. Nutrisyonel değerleri normaldi. Periferik yaymada dar sitoplazmalı, çekirdekleri belirgin birkaç atipik mononükleer hücre izlendi. Kemik iliği biyopsisi yapıldı ve aspirasyon dry-tap olarak değerlendirildi. Biyopside; Miyelofibrozun eşlik ettiği miyeloid özelliklere sahip blast hücrelerinde %40 infiltrasyon gözlendi (Şekil 1-2). JAK2 negatif saptandı. Biyopsi dokusundan yapılan NGS, patojenik TP53 g.7578457C> A ve KRAS g.25398285C> A mutasyonları tespit edildi. APMF olarak kabul edildi. Hastanın kırılganlık durumu nedeniyle azasitidin başlandı ve 3 kür tedaviden sonra kemik iliği biyopsisi, blastik infiltrasyonun yanı sıra fibrozda azalma izlendi. Kötü prognoz nedeniyle tedaviye Venetoklaks eklendi. 1 kür Azasitidin + Venetoklaks tedavisi alan hastanın derin sitopenilerine eşlik eden yüksek ateş nedeniyle venetoklaks tedavisi kesildi. Hasta sepsis nedeni ile ex oldu.

Tartışma: Nadir bir antite olan APMF, ilk olarak 1963 yılında Lewis ve Szur tarafından "Malign miyeloskleroz" olarak tanımlanmıştır. Periferik yaymasında lökoeritroblastik tablo, hızlı gelişen sitopeniler ve splenomegalinin olmaması ile seyreder. Akut Miyeloskleroz olarak da adlandırılır (3,4). APMF yönetimini zorlaştıran iki husus vardır. Birincisi tanı, ikincisi ise kesin tedavi şeklinin olmamasıdır. Hastamızda olduğu gibi fizik muayenede splenomegali beklenmez. En önemli ayırıcı tanı, tüm AML hastalarının %3-5'ini oluşturan akut megakaryoblastik lösemidir. Akut megakaryoblastik lösemi hastalarında kemik iliğinde megakaryosit sayısındaki artış ve CD41-CD61 ile CD34'ün blastik hücrelerde artmış ekspresyonu aönemlidir (2). Olgumuzda kemik iliği biyopsisi blastik hücrelerde CD61 negatif olarak gözlendi. Bir diğer önemli ayırıcı tanı, kemik iliğinde gözlenen miyelofibroz nedeni ile primer miyelofibrozdur. Fizik muayenede splenomegali, periferik yaymada göz yaşı hücreleri ve JAK2 mutasyonunun varlığı primer miyelofibrozis tanısı için önemlidir (5). Ayrıca kemik iliği biyopsisinde hiperkromatik çekirdekler ve kümelenmiş nükleer lobülasyon APMF ile bir ayrım yapılmasına izin verir. Fibrozun eşlik ettiği blast sayısı olan Miyelodisplastik Sendrom da ayırıcı tanıdadır. Bu hastalarda sağ kalım belirgin şekilde APMF'den uzundur. Hastamızda kırılganlık durumu nedeniyle tedaviye azasitidin ile başladık. 3 kurs sonrasında blast artışının da azalması ile hastaya endikasyon dışı onam ile venetoklaks ekledik. Ancak hastanın izlemlerinde sepsis gelişmesi nedeniyle hasta ex oldu.

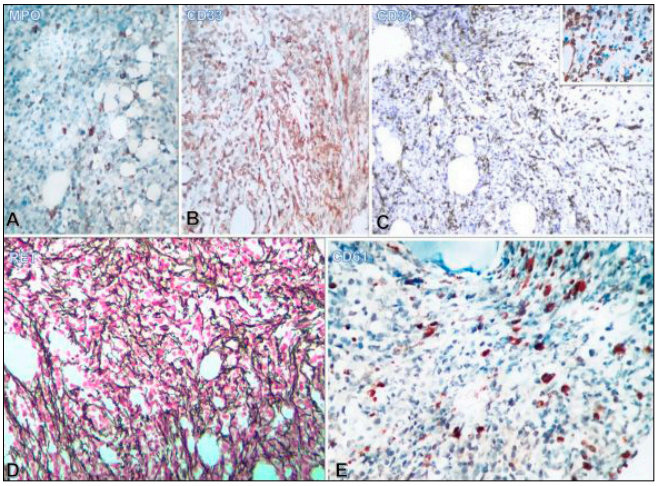
Anahtar kelimeler: Akut Panmyelofibrozis Myelofibrozis

Kaynaklar

1. Arber DA, PetersonLC, Brunning RD, and et al. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017
2. Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, and et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. Modern Pathology (2005) 18, 603–614
3. S. M. Lewis and L. Szur. Malignant myelosclerosis. British Medical Journal, 1963
4. Robert MB, PANCALIS GA, and Rapaaport H. Acute ("Malignant") Myeloclerosis. Cancer 43:279-293, 1979
5. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2018;93:1551–1560.
6. Vassilopoulos G, Palassopoulou M, Zisaki K, and et al. Successful Control of Acute Myelofibrosis with Lenalidomide. Case Reports in Medicine. 2010
7. Tathagata C, Srishti G, Ajay S, and et al. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis - A Rare Subtype of Acute Myeloid Leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2013; 5; Open Journal System



Resim 1



Resim 2.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-029 Referans Numarası: 8

TEK BAŞINA ORAL DEMİR ŞELATÖRÜ İLE DERİN ANEMİDE DÜZELME İZLENEN BİRİNCİL MYELOFİBROZ VAKASI

Mürüvvet Seda Aydın, Zehra Narlı Özdemir, Mehmet Sezgin Pepeler, Merve Pamukçuoğlu, Gülten Korkmaz Akat, Ahmet Kürşad Güneş, Funda Ceran, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Birincil myelofibroz, megakaryositik dizide klonal neoplastik artış, atipik megakaryosit çoğalması, kemik iliğinde fibrozis ve ilik dışı hematopoezle kendini gösteren myeloproliferatif bir neoplazidir. Tek küratif

tedavi allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir. Hastalık seyrini değiştiren herhangi bir tedavi mümkün olmadığından, hastalık yönetimi daha çok bulgulara yöneliktir (1, 2). Burada, sadece demir şelasyonu ile izlenen uzun süreli, derin ve sık yerine koyma gerektiren anemisi olan ve izlemde anemisi tamamen düzelen bir hastayı sunmaktayız.

Vaka: Kırk yedi yaşında Kenyalı kadın hasta anemi nedeni ile kliniğimize başvurdu. Kenya'da 2005 yılından beri dalak büyüklüğü ve anemi nedeni ile izlemdeymiş. Hastanın o dönemden beri lökoeritroblastik kan tablosu mevcutmuş. Malarya açısından araştırılmış ve malarya saptanmamış. Hastaya, Kenya'da yapılan kemik iliği biyopsisinde myelofibroz saptanmış. Hemen her ay eritrosit konsantresi nakli ihtiyacı olan hasta bir dönem oksimetalon kullanmış. Hastanın başvurusunda genel durumu iyi olup, dalak büyüklüğü 15 cm (kot altı ele gelmiyor) idi. Hemoglobin değeri 5 g/dL civarında idi. Nötropeni (800/µL) ve trombositopeni (31000/µL) mevcuttu. Serum demir testleri ve ferritin demir yüklenme paterni ile uyumlu idi. Hastaya birincil myelofibroz ön tanısı ile Nisan 2018'de kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı ve sonucu retikülin derece 2/3 fibrozis ile hemosiderin yüklü makrofajlar içeren hiperselüler kemik iliği olarak geldi. Sitogenetik incelemesi normal karyotiple uyumlu idi. JAK2 V617F, JAK2 exon12, MPL ve CALR mutasyonları saptanmadı. DIPSS-plus orta-2 riskli olan hastanın uygun allojeneik kök hücre donörü mevcut değildi. Ferritin değeri 3424 µg/L olan hastaya oral demir şelatörü deferasiroks Eylül 2018'de başlandı. Eritrosit konsantresi desteğine devam edildi. Trombositopenisi nedeniyle hastaya ek tedavi planlanmadı. Hastanın takipte dalak boyutu 20 cm saptandı. Haziran 2019'da hastanın kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlandı ve sonucunda retikülin derece 2/3 fibrozis ile hemosiderin yüklü makrofajlar içeren, megakaryositer seride kümelenme eğilimi gösteren hiperselüler kemik iliği saptandı. Hastaya en son Ekim 2019'da eritrosit konsantresi nakli yapıldı. İzlemde hastanın hemoglobin değerinin tedrici olarak arttığı gözlendi ve son kontrolde 14,7 gr/dL idi. Nötropenisi (1200/µL) ve trombositopenisi (59000/µL) daha ılımlı idi. Ferritin ise 3420 µg/L saptandı. Hastanın dalak büyüklüğü sebat etmekte idi. Hastaya bu bulgularla ruksolitinib başlanması planlandı.

Tartışma: Transfüzyon bağımlı anemilerde, transfüzyonel demir yüklenmesinin kemik iliği hematopoezi üzerinde toksik etkileri olduğu düşünülmektedir (3). Deferasiroks, başta talasemiler olmak üzere demir yüklenmesi ile giden anemiler ve transfüzyon ilişkili demir yüklenmesinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Birincil myelofibrozda da demir yükünü azaltmak amacı ile kullanılırken, eritropoezi iyileştirdiğine dair yayınlar mevcuttur. Ancak çalışmalar daha çok geriye dönük kohort ya da vaka düzeyindedir (4-7). Demir şelasyonunun NF-KB üzerindeki etkileri ile oksidatif stresi azaltması ile eritropoezi düzelttiği düşünülse de mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Bizim hastamızda da ilginç bir şekilde ferritin düşüşü gözlenmemiş olup, eritropoez düzelmiştir. Üstelik hangi myelofibroz hastanın yanıt vereceği de henüz belli değildir. Genetik testlerin ve güncel skorlama sistemlerinin günümüzde yaygın kullanıma girmesiyle birlikte; gelecek kontrollü çalışmalar ile demir şelasyonundan belirgin fayda görecek hastalar daha net belirlenebilecektir.

Anahtar kelimeler: Birincil myelofibroz, demir şelasyonu

Kaynaklar

1. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. British journal of haematology. 2020.
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. American journal of hematology. 2018;93(12):1551-60.
3. Isidori A, Borin L, Elli E, Latagliata R, Martino B, Palumbo G, et al. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. Blood reviews. 2018;32(6):473-9.
4. Lisette del C, Enrico B, Eleonora A, Riccardo G, Manlio M, Omar R. Mayor erythropoietic response after deferasirox treatment in a transfusion-dependent anemic patient with primary myelofibrosis. Case reports in hematology. 2013;2013:520712.
5. Latagliata R, Montagna C, Porrini R, Di Veroli A, Leonetti SC, Niscola P, et al. Chelation efficacy and erythroid response during deferasirox treatment in patients with myeloproliferative neoplasms in fibrotic phase. European journal of haematology. 2016;96(6):643-9.
6. Elli EM, Iurlo A, Aroldi A, Caramella M, Malato S, Casartelli E, et al. Deferasirox in the management of iron-overload in patients with myelofibrosis: a multicentre study from the Rete Ematologica Lombarda (IRON-M study). British journal of haematology. 2019;186(5):e123-e6.
7. Messa E, Cilloni D, Messa F, Arruga F, Roetto A, Saglio G. Deferasirox treatment improved the hemoglobin level and decreased transfusion requirements in four patients with the myelodysplastic syndrome and primary myelofibrosis. Acta haematologica. 2008;120(2):70-4.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-030 Referans Numarası: 110

MAXİLLER SİNUS KAYNAKLI DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI OLGU SUNUMU

Kübra Yücel, Gular Novruzlu, Tuğba Çetintepe, Demet Kiper Ünal, Şerife Solmaz, Kadriye Bahriye Payzın

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: NHL, T hücrelerinin, B hücrelerinin veya her ikisinin anormal klonal proliferasyonu ile karakterize heterojen bir malignite grubudur. Yetişkin NHL'lerin çoğu B hücresi kökenlidir. NHL'lerin insidansı 100.000de 17'di. NHL'lerin %37 sini Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma oluşturur. NHL vakalarının yaklaşık%25'i ekstranodal bölgelerde görülür.Maksiller kemiklerin tutulumu çok nadirdir ve iskelet sistemindeki tüm NHL'lerin <%1'ini ve tüm tümörlerin%8'ini temsil eder. DBHHL ların nadir tutulum yerlerinden biri olan maxillar sinus kaynaklı DBBHL olgumuzu paylaşmak istedik.

Olgu: 44 yaş erkek hasta. 2 aydır olan sol periorbital bölgede gözde şişlik şikayeti ile kbb ye başvurmuş.B semptomu olmayan, diğer sistem muayeneleri olağan olan hastaya KBB tarafından istenmiştir.MRG'da Solda maksiller sinüsü büyük ölçüde dolduran, ethmoid infundubulumu genişleten buradan medialde nazal kaviteye ince bant tarzında uzanan T2A hipointens, belirgin kontrast tututlumu gösteren yaklaşık 30x22 mm boyutlarında kitlesel lezyon saptanmış.Medial kesimde nazolakrimal kanala da uzanım göstermekte, ayrıca lezyon süperiorda orbita tabanını ve inferior orbital rimi destrükte ederek orbita inferioruna ekstrakonal yag doku içerisine uzanım gösterdiği görülmüş.Ayrıca lezyon anterior kesimde maksiller sinüs anterior duvarında da kemik yıkımına neden olarak premaksiller yumuşak dokuya uzanmaktaymış.. Akut sinuzit ? ön tanısı ile gemifloksasin başlanan hastaya antibiyoterapi sonrası kitlede gerileme olmayınca hastaya cerrahi kararı alınmış.Kitleden yapılan punch kesin biyopsi raporunda DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ. SİNAPTOFİZİN (-), S100 (-), KROMOGRANİN (-), PANSİTOKERATİN (-), DESMİN (-), P63 (-), HMB45 (-), CD3 (-), CD5 (-), CD23 (-), BCL2 (-), CD10 (-), CD34 (-), MUM-1 (-), SİKLİN D1 (-), TdT (-), CD43 (+), CD45 (+), CD79a (+), CD20 (+), BCL6 (+)Olgu Hohn Algoritmasına göre gerninal cell lenfoma(GCB) olarak saptanmıştır. Kİ67:%95 olarak görülmüştür. DBBHL lar yüksek dereceli nonhodgkin lenfomalardır.DBBHL'ların çeşitli klinik ve laboratuar bulguları tedavi seyri ile uyumludur.Sınıflamada kullanılan Uluslarası prognostik indeks(IPI); Yaş,Performans durumu,Evre,Ekstranodal alanların sayısı ve serum LDH düzeyini içerir.Hastamızda bakılan IPI Skoru: düşük risk(0-1) olarak görülmüş.Hastaya evreleme amacı ile PET-CT,EKOve KIAS KIBI planı yapıldı. KIAS-KIBI nondiagnostik olarak saptanan,PETCT' de MR'da sol da maksiller sinüsü büyük ölçüde dolduran kitlesel lezyon bu tetkikte süperiorda orbita tabanı komşuluklu anterior duvar posterior kesiminde düşük düzeyde asimetrik F-18 FDG tutulum göstermekte, daha alt kesitlerde sinusu doldurmakta ve düşük düzeyde metabolik aktivitesi azalarak zemin aktivite düzeyine gerilemekte olarak saptanmış.İstenen tetkikler sonucunda Evre 1 E olarak değerlendirilen yapılan EKO'sunda EF' si normal olan hastaya Rituksimab-Siklofosfomid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednisolon(RCHOP) planı yapılmıştır.Hastanın hematoloji polikliniğimizde tedavi ve takibi devam etmektedir.

Sonuç: DBBHL %25 ekstranodal gitmekte olup relaps riski yüksektir. Prognoz ve relaps riski yüksek olan izole maxiller sinus tutulumu ile giden olgular nadir olup literature katkı amacı ile hastamız sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: LYMPHOMA, NON-HODGKIN'S,HIGH-GRADE,LARGE B-CELL DIFFUSE

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-031 Referans Numarası: 217

IMMUN TROMBOSİTOPENİDE TEDAVİ İLİŞİKİLİ PSİKOZ

Sedanur Karaman Gülsaran, Volkan Baş, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: İmmun trombositopeni (ITP), trombosit antijenlerine karşı gelişen otoantikorların neden olduğu kazanılmış bir trombositopeni olup yetişkinlerde trombositopeninin en sık görülen nedenlerinden biridir(1). Erişkinlerde sıklıkla 15-40 yaş arası görülür ve hastalık kadınlarda

erkeklerden 2.6 kat daha yaygındır(2). Kanama semptomu veya trombosit sayısı 30x10^9 /L altında olan hastalar tedavi edilmelidir (3). ITP'nın başlangıç tedavisi kortikosteroid ve IVIG dir. En sık kullanılan kortikosteroid rejimi, oral prednizon 2-4 hafta boyunca günde 0.5-2.0 mg / kg, ardından kademeli olarak azaltılması ya da deksametazon 4 gün boyunca 40mg/gün her 2-4 haftada bir toplam 1-4 siklus almasıdır(4). Kortikosteroidlerin fizyolojik dozların üzerinde uygulanması, uygulama süresi ve doza bağlı olarak bazı yan etkilere neden olmaktadır(5). En sık gözlenen yan etkiler glukoz intoleransı, osteoporoz, adrenal yetmezlik, myopati, hematolojik yan etkiler, hipertansiyon olmakla birlikte psikiyatrik bozukluklar da izlenebilmektedir.

Olgu 1: 26 yaşında kadın hasta 2 yıl önce halsizlik, aşırı adet kanaması ve dişeti kanaması nedeniyle acil servise başvurdu. Yapılan fizik muayenede solukluk, bacaklarda yaygın peteşi ve dişeti kanaması tesbit edildi. Laboratuar bulgularında Hb:12gr/dL, Htc:34.5%, WBC:17500/uL, MCV:83.1fl, trombosit:4000/uL idi. Tetkikleri sonrası ITP tanısı aldı ve 1 mg/kg/gün dozundan 64mg metilprednizolon (MP) tedavisi, 3 hafta sonrasında tedaviye yanıt alınan hastanın MP dozu 48mg'a düşürüldü. Tedavisinin 25 gün sonra anksiete, kaygı, depresif duygu durumu gibi bulguları gelişen hasta psikiyatri tarafından değerlendirildi. Psikoz olarak değerlendirilen hastaya alprazolam 0.5mg başlandı. Steroid tedavisi doz azaltılarak kesildi. Tedavi kesilme sürecinde de anksiete, kaygı ve depresif duygu durumu devam eden hastanın tedavi sonlandırıldıktan 1 ay sonra psikiyatrik semptomları geriledi.

Olgu 2: 28 yaşında bayan hasta 8 yıl önce vücutta morarma şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan tetkiklerinde Hb:10.9gr/dL, Htc:34.3%, WBC:7360/uL, MCV:74.9fl, Trombosit:13.000/uL idi. Yapılan tetkikler sonrası ITP tanısı alan hastaya 1 mg/kg/gün dozundan 64mg MP tedavisi başlandı. 3 hafta süreyle verilen tedaviye yanıt alınan hastanın MP dozu 48mg'a düşürüldü. Tedavisinin başlangıcından 30 gün sonra isteksizlik, kimseyle konuşmak istememe ve işini yapamama kaygısı başlamış. Görsel halüsinasyonları gelişen ve suicidal düşünceleri olan hasta psikiyatri servisine yatırıldı. Psikoz olarak değerlendirilen hastaya diazepam 15mg ve ketiapin 200mg başlandı. Steroid tedavisi doz azaltılarak kesildi. Tedavi sonlandırıldıktan sonra psikiyatrik semptomları geriledi.

Tartışma: Steroidlerin birçok psikiyatrik yan etkileri vardır. Steroid psikozunun, tirozin hidroksilaz sentezinin indüklenmesinden kaynaklanabileceği varsayılmaktadır(6). Kortikosteroid tedavisi alan hastaların yaklaşık %5'inde anlamlı duygusal ve psikolojik yan etkiler tanımlanmıştır(7). Sık olarak tanımlanan psikiyatrik yan etkileri ajitasyon, anksiyete, hipomani, uykusuzluk, iritabilite, labil duygu durum ve huzursuzluk(8) görülmekle birlikte bilişsel bozukluk, duygu durum bozuklukları, deliryum, depresyon ve psikoz gibi önemli psikiyatrik rahatsızlıklara da neden olmaktadır(9). Steroide bağlı psikiyatrik reaksiyonlar, hastanede yatan hastaların 40 mg/gün prednizon alan hastaların %1.3'ünde, 41 ila 80 mg/gün alan hastaların %4.6'sında, 80 mg/gün'den fazla alanların %18.4'ünde gözlenmiştir(10). İki hastamızda 64 mg MP dozu ile 3 haftalık tedavi sonrası psikoz görülmüştür. Steroid kullanımı esnasında gelişen psikiyatrik bulguların tedavisinde ilk basamak olarak steroid tedavisi mümkünse kesilmeli ya da doz azaltımına gidilmelidir(11). Sonuç genellikle iyidir ve hastaların %90'ında altı ay içinde iyileşme gözlenir(12). İki hastamızda da steroid kesiminden yaklaşık 2 ay sonra psikiyatrik semptomları geriledi.

Anahtar kelimeler: Steroids Immune Thrombocytopenia Psychosis

Kaynaklar

1.Neunert C, Lim W, Crowther M, et. al. The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 21; 117(16): 4190- 207. 2. Türk

2.McFarland J. Pathophysiology of platelet destruction in immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Blood Rev 2002;16:1–2

3.George JN, El-Harake MA and Roskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic-purpura. N Engl J Med 331(18):1207-1211, 1994.

4.Raj AB. Immune thrombocytopenia: pathogenesis and treatment approaches. J Hematol Transfus. 2017;5(1):1056–1065.

5.Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı. T klin tıp bilimleri 2006;21:131-40.

6.Black AC. Biochemical mechanisms of steroid-induced psychosis [letter]. N Y State J Med 1982; 82: 1024

7.Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and a review of the literature. J Affect Disord 1983; 5: 319–32.

8.Brody S: Psychiatric observations in patients treated with cortisone and ACTH. Psychosom Med 1952;14:94-103.

9.Lewis DA, Smith RA: Steroid induced psychiatric symptoms. J Affect Disorders 1983;5:319-32.

10.Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 694-8

11.Brown ES, Suppes T:Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review.Harv Rev Psychiatry.1998;5:239-46.

12.Larry S. Goldman JG. Olanzapine treatment of corticosteroid induced mood disorders. Psychosomatics 2002; 43(6):495-497.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-032 Referans Numarası: 60

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA YENİ PROGNOSİTİK GÖSTERGELER: NÖTROFİL-LENFOSİT VE MONOSİT-LENFOSİT ORANLARI

Burçak Demir[2], İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1]

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

Giriş: DBBHL (Diffüz büyük B hücreli lenfoma) tüm non hodgkin lenfomaların %30-40' ını oluşturan heterojen bir tümör grubudur. Prognozunun tayininde, klinik olarak IPI veya Revize IPI (R-IPI) gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin tek başına yeterli olmaması nedeniyle yeni ve kolay kullanılabilen parametreler üzerinde çalışılmaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve monosit lenfosit oranı (MLO), birçok solid tümör için bir prognostik faktör olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda, DBBHL'de, NLO ile MLO kullanılarak, başlangıç klinik ve laboratuar parametreleri, tedavi yanıtı ve sağkalım ilişkisi incelendi.

Materyal ve Metod: Ocak 2009- Ocak 2019 tarihleri arasında, kliniğimizde takip edilen 80 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tanı anı hastalık evreleri, IPI skorları, demografik verileri, NLR ve MLR oranları ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Sonuçlar: Hastaların NLO medyan değeri 3.5 (0.3-50.2); MLO medyan değeri 0.3 (0.1-4.8) olarak sonuçlandı. Belirlenen medyan değerlere göre hastalar ikiye ayrılarak, alt parametreler ile istatistiksel açıdan incelendi. NLO ≥ 3.5 olan grupta yanıt oranı, NLO < 3.5 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. NLO < 3.5 ve NLO ≥ 3.5 olan grupta yanıt sonrası relaps oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermez iken; NLRO≥ 3.5 olan grupta ex oranı NLO < 3.5 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. MLO ≥ 0.30 olan grupta tedaviye yanıt oranı MLO < 0.30 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. MLO < 0.30 ve MLO ≥ 0.30 olan grupta yanıt sonrası relaps oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi. MLO ≥ 0.30 olan grupta ex oranı MLO < 0.30 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Tartışma ve Sonuç: Literatürde, bu oranlar ve lenfomadaki etkileri ile ilgili veri oldukça kısıtlıdır ve çalışmamızın verileri bu noktada öncü olmaktadır. Bu oranların, sistemik skorlama sistemleri ile kombine edildiğinde, prognoz tayini açısından önemli rol oynayacaklarını söylemek mümkündür. Çalışmamızda NLO ve MLO birbiri ile anlamlı korelasyona sahipti. NLO ve MLO cut off üzerinde olan subgruplarda hem tedavi yanıtı anlamlı olarak düşüktü, hem de exitus daha fazla idi. Buna ek olarak MLO yüksek olan grupta LDH anlamlı olarak yüksek bulundu ve tümör yükü ile ilişkilendirildi. Bu oranlar, prognoz tahmininde, tek başına yeterli görülmese de, güncel skorlama sistemleri ile kombine edilerek kullanımının başarılı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Nötrofil lenfosit oranı (NLO), Monosit lenfosit oranı (MLO), Prognoz

Kaynaklar

1. Iqbal J, Joshi S, Patel KN, Javed SI, Kucuk C, Aabida A, d'Amore F, Fu K. Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. Indian J Cancer 2007;44:72-86. doi: 10.4103/0019-509x.35814.

2. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2011 Jun 1;117(11):2530-40. doi: 10.1002/cncr.25765.

3. Morgan G, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. Ann Oncol, 1997; 8(2):49-54. doi: 10.1093/annonc/8.suppl_2.S49.

4. Armitage, James O. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood, 2007; 110(1):29-36. doi: 10.1182/blood-2007-01-041871.

5. Nagel S, Hirschmann P, Dirnhofer S, Günthert U, Tzankov A. Coexpression of CD44 variant isoforms and receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM, CD168) is an International Prognostic Index and C-MYC gene status-independent

predictor of poor outcome in diffuse large B-cell lymphomas. Exp Hematol, 2010; 38(1):38-45. doi: 10.1016/j.exphem.2009.10.010.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-033 Referans Numarası: 219

KLİNİK PRATİKTE ELTROMBOPAG GÜVENİLİRLİĞİ: İKİ OLGU SUNUMU

Müfide Okay Özgeyik

Eskişehir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: İmmün trombositopeni (ITP), tedavisinde birinci basamakta klasik olarak steroid ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanılmaktadır (1). Kılavuzlarda splenektomi veya rituksimab ikinci basamakta öne çıkarılan tedaviler olmasına karşın, hastalığın seyrinde kendiliğinden iyileşmelerin görülebilmesi nedeniyle trombopoetin reseptör agonistlerinin (TPO-RA) de önerilen tedaviler arasındadır.Bu rapor ile,TPO-RA kullanılan iki vakada gelişen arter trombozları anlatılmaya çalışılmıştır.

Olgu 1: Elli beş yaşında erkek hasta, iki hafta önce bakılan trombosit sayısının düşük olması nedeniyle merkezimize yönlendirildi.Farklı bir merkezde ITP olarak değerlendirilmiş ve steroid ve IVIG tedavisi verilmiş, fayda görmeyince eltrombopag tedavisi veya diğer tedavi seçenekleri açısından tarafımıza gönderilmişti.Bakılan trombosit sayısı 18 x10^3/µL, hemoglobin 16.1 gr/dl, lökosit 16.2x10^3/µL olarak saptandı.Kemik iliği incelemesinde megakaryositlerde artış görülerek ITP tanısı desteklendi.Burun kanaması ve cilltte morarmalar olduğu için steroid tedavisi ile eş zamanlı eltrombopag 25 mg/gün başlandı.Tabloda görüldüğü gibi doz 50 mg/gün olarak trombosit izlemine göre arttırıldı. Sigara, hipertansiyon gibi kardiyak risk faktörleri olmayan hasta trombosit sayısı 413 x10^3/µL iken eltrombopag 50 mg/gün altında anterior miyokard infaktüsü geçirdi.Hastaya koroner anjiografi yapıldı ve ön inen artere stent yerleştirildi. Hasta halen eltrombopag tedavisi verilmeden izlenmektedir.

Olgu 2: 43 yaşında kadın hasta, bir yıl önce trombosit sayısı 6 x10^3/µL ile ITP tanısı almış. Splenektomi yapılmamış. Steroid ve IVIG tedavileri verilmiş. Trombosit sayısı 80 x10^3/µL civarında seyredilirken, merkezimize yeni başlayan halsizlik nedeniyle başvuru yaptı. Bakılan trombosit sayısı 8 x10^3/µL, hemoglobin 12 gr/Dl, lökosit 7.5 x10^3/µL olarak saptandı. Hastaya kemik iliği incelemesinde megakaryositlerde artış görülerek ITP tanısı desteklendi. Hastaya burun kanaması olduğu için steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisi ile trombosit sayısında yükselme elde edilemedi. Eltrombopag 50 mg/gün başlandı.Trombosit izlemi 33 x10^3/µL, 58 x10^3/µL olduğu görülünce hasta eltrombopag 50 mg/gün ile taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrole gelmesi önerilen hastanın kontrolde bakılan trombosit sayısı 381 x10^3/µL idi. Kontrolde eltrombopag tedavisi kesilen hasta, 1 ay sonra geldiğinde ise tedavi kesildikten bir hafta sonra konuşmada bozulma, sağ taraf hemipleji semptomları ile acile başvurduğu sol orta serebral arterde trombüs saptandığı öğrenildi. Hastanın nörolojiye sevkinde trombolitik tedavi ile trombosün tedavi edildiği, fakat sigara kullanmayan ve tromboz parametrelerinde mutasyon saptanmayan hastada serebrovasküler olay nedeninin eltrombopage bağlı olabileceği belirtildi.

Tartışma: İmmun trombositopenide ikinci basamak tedavi seçenekleri rituksimab, trombopoetin reseptör agonistleri ve splenektomiden oluşmaktadır. Tedavi seçeneği her hastanın trombosit sayısı ve tercihlerine göre değişebilmektedir. Belirtilen birinci ve ikinci olguda hastalar ile splenektomi tedavi seçeneği konuşulmuştur, fakat kabul etmemişlerdir. Eltrombopag ile yapılan faz 3, randomize, klinik çalışmada 197 hastada eltrombopag kolunda %2 oranında trombotik hadise görülmüştür. Trombopoetin RA'lerin uzun dönem izlem çalışmasında (EXTEND çalışması) karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, tromboz belirtilen yan etkilerindendir (2). Çalışmada 302 hasta değerlendirilmiş, 100 hasta yılında 2.69 insidans oranı belirtilmiştir (%95 Güven Aralığı, 1.67-4.11). Burada sunulan her iki vakada da eltrombopag başlandıktan sonraki bir yıl içinde trombotik hadise görülmüş ve trombotik olaya neden olabilecek başka bir faktör bulunmamıştır. Eltrombopag tedavisi, klinik pratikte splenektomi tercih etmeyen hastalar için oral bir ajan olması nedeniyle tercih edilebilir gibi görülse de, görülebilecek ciddi yan etkilerden dolayı, kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: trombosit, eltrombopag, tromboz

Kaynaklar

1. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120(4):574.
2. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, Bussel JB. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017;130(23):2527. Epub 2017 Oct 17.
3. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011;377(9763):393. Epub 2010 Aug 23.

Olgu 1. Trombosit Sayıları ve Tedavi

Tarih	Trombosit sayısı (x10^3/µL)	Tedavi
23.01.2020	18	Revolade 25 mg/gün, prednol 64 mg/gün
27.01.2020	14	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
28.01.2020	11	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
29.01.2020	57	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
30.01.2020	116	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
08.02.2020	134	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
10.02.2020	75	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
13.02.2020	22	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
17.02.2020	45	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
27.02.2020	143	Prednol 64 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
09.03.2020	102	Prednol 48 mg/gün, Revolade 50 mg/gün
22.04.2020	408	Prednol gün aşırı 4 mg, Revolade ara verildi.
12.05.2020	41	Prednol stop. Revolade başlamış.
21.05.2020	413**MI	Prednol stop, Revolade 50 mg/gün-stop
12.06.2020	50	Tedavisiz izlem
21.06.2020	111	Tedavisiz izlem
01.07.2020	82	Tedavisiz izlem
22.07.2020	105	Tedavisiz izlem
12.08.2020	59	Tedavisiz izlem
21.08.2020	62	Tedavisiz izlem

Erişkin Akut Lösemiler

P-034 Referans Numarası: 111

OLGU SUNUMU: SİTARABİN İLİŞKİLİ TOKSİSİTE Mİ? ENFEKSİYON MU?

Atakan Tekinalp[1], Seda Çoban[2], Hatice Zeynep Dikici[1], Taha Ulutan Kars[1], Celalettin Korkmaz[3], Necdet Poyraz[4], Sinan Demircioğlu[1], Özcan Çeneli[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya
[2]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
[3]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya
[4]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

Giriş: Sitarabin (ARA-C, Sitozin Arabinozid), AML tedavisinin önemli bir bileşenidir oluşturur. Yüksek dozlarda nörotoksisite ve retinopati görülmekle birlikte pulmoner komplikasyonlardan pulmoner ödem, hipersensivite pnömonisi ve pulmoner fibrozis gelişebilir. Pulmoner komplikasyonlar yüksek dozlu rejimlerde tedaviden ortalama 1-2 hafta sonra %12- 20 oranında fetal seyredebilir. Semptomların benzer olması ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Bu posterde yüksek doz sitarabin tedavisine bağlı pulmoner fibrozis gelişen AML tanılı olgusu sunmaktayız.

Olgu Sunumu: Akut Myeloid Lösemi tanısı konulan 30 yaşında erkek hastaya remisyon-indüksiyon tedavisi sonrası yanıt alınması üzerine, konsolidasyon amaçlı yüksek doz ARA-C (2x3 g/m^2, 1,3,5.günler) uygulandı. Bu süreç içinde genetik olarak standart risk grubuna ait olduğu öğrenildi. Komplikasyon gelişmeden tamamlanan ilk konsolidasyon tedavisinden yaklaşık bir ay sonra yine yüksek doz ARA-C ile 2. konsolidasyon tedavisi başlandı. Tedavinin 13. gününde febril nötropeni kliniği gelişti ve hastaya anti-psödomal etkili geniş spektrumlu antiboterapi (piperasilin/Tazobaktam) başlandı. Takibinin 3. gününde ateş yanıtı alınamadı, hipotansiyon ve beraberinde sepsis tablosu oluştu. Dispne, göğüs ağrısı belirgin olan ve oksijen saturasyonu %80'e kadar gerileyen olgun yüksek çözünürlüklü toraks BT'sinde her iki akciğer parankiminde özellikle periferik subplevral alanlarda ve fissür komşuluklarında nodüler infiltratlar ve plevral effüzyon izlendi. Antibiyoterapisi vankomisin ve meropenem kombinasyonu şeklinde değiştirildi ve vorikanazol eklendi. Akciğer BT bulguları ilaç ilişkili olabilecek pulmoner fibrozis ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim-1). Modifiye edilmiş antibiyoterapinin 4. gününde ateş yanıtı alındı, kan basıncı düşüşleri geriledi ve semptomatik iyileşme sağlandı. Tedavinin 14. gününde radyolojik olarak nodüler infiltratların kaybolduğu ancak atelektatik alanların halen devam ettiği görüldü (Resim-2). Tam uyumlu akraba vericisi mevcut olan olguya, allojenik kök hücre nakli planı yapıldı. Olgu halen remisyonda olup nakil aşamasındadır.

Tartışma: AML tedavisi süresinde febril nötropeni ve buna bağlı sepsis başta olmak üzere fetal sonuçlanan komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. ARA-C ilişkili pulmoner toksiste çoğunlukla genç yaşta ve tedavinin ilk iki haftasında görülmektedir. Olgumuzun 30 yaşında olması, semptom zamanı ve radyolojik bulguları ayırıcı tanıda ARA-C ilişkili klinik tabloları akla getirmektedir. Ancak olgumuzda olduğu gibi ARA-C ilişkili pulmoner komplikasyonlar ile enfeksiyon/sepsis benzer semptomlarla presente olabilir. Plevral efüzyon ve buzlu cam görüntüsü gibi radyolojik bulgular pek çok durumda görülebilir. Bu nedenle erken antibiyotik ve gerekirse antifungal tedavi hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Sitarabin, pulmoner fibrozis, Akut Miyeloid Lösemi

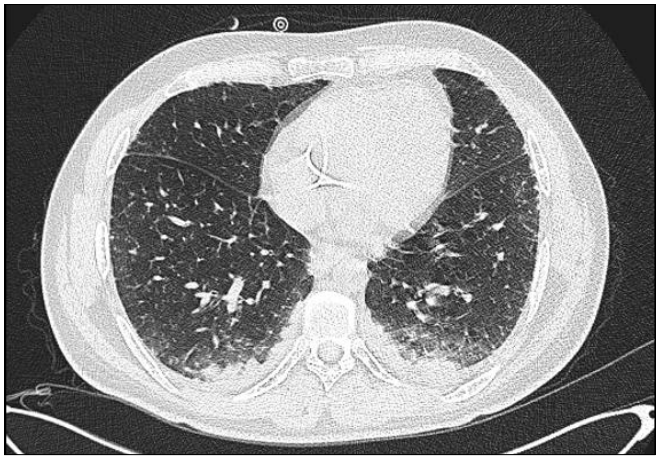
Kaynaklar

1- Larouche G, Denault A, Prenovault J. Corticosteroids and serious cytarabine-induced pulmonary edema. Pharmacotherapy 2000;20:1396-9.

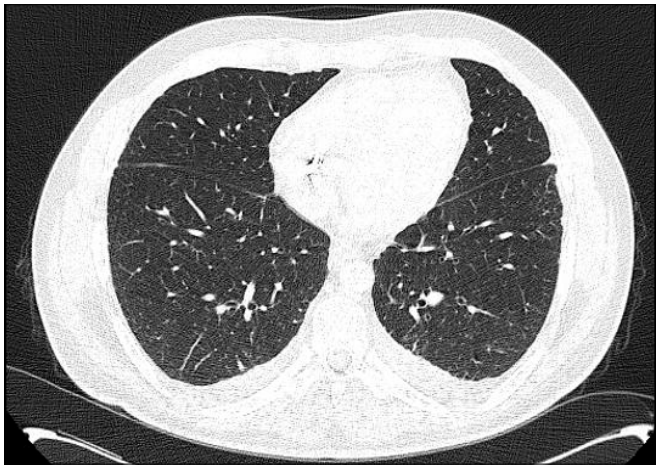
2- Chagnon K, Boissel N, Raffoux E, Dombret H, Tazi A, Bergeron A. A new pattern of cytosine arabinoside induced lung toxicity. Br J Haematol 2009;147: 760-74.

3- Hirshmann JV, Pipavath SNJ, Godwin JD. Hypersensitivity pneumonitis: A historical, clinical and radiologic review. Radiographics 2009;29:1921-38

4- Yegin ZA, Sucak GT, Erbaş G, Yağci M. ARA-C associated pulmonary toxicity Turk J Hematol 2011; 28: 81-3



Resim 1. Pulmoner Fibrozis Şüphesi



Resim 2. Tedavi Sonrası Radyolojik Düzelme

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

P-035 Referans Numarası: 220

TEK MERKEZ HEMAFAGOSİTOZ TABLOSU YÖNETİMİ TECRÜBESİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Karaman, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif G. Ümit, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bölümü

Giriş: Hemafagositik Lenfohistiositozis (HLH) nadir görülen bir tablo olsa da son yıllarda klinisyenlerin daha fazla karşılaştığı görülmektedir. Hastalık kontrol edilemeyen bir immun aktivasyon sonrasında ortaya çıkmaktadır. Pediatrik vakalarda insidansı 1-225/300000 olan HLH erişkin yaşlarda sıklığı net bilinmemektedir. Birincil HLH genetik mutasyon sonrasında ve sıklıkla pediatrik hastalarda görülür. Erişkin yaşlarda HLH sıklıkla ikincil tablolar nedeniyle oluşur (1).

Hiperinflamasyonun bulunduğu ve hayati tehdit edici olan bu tablo sıklıkla ateş, sitopeni ve hepatosplenomegali ile seyreder. Ayrıca hastalarda döküntü, hepatit, akut karaciğer yetmezliği, koagülopati ve santral sinin sistemi tutulumuna bağlı olarak mental bozukluk, nöbetler ve fokal defisitler görülebilir.

Method: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalaıkları Hematoloji Bölümü tarafından 2018-2020 yılları arasında izlenen ve izlemleri sırasında tedavileri ve takipleri düzenlenen Hemafagositik Lenfohistiositozis bulunan hastalar hastane bilgi işlem sistemi ve hasta dosyaları üzerinden tarandı.

Vakalar: Tablo- 1 ve 2 de bilgileri verilmiştir.

Tartışma: Hemafagositik Lenfohistiyositoz, makrofaj-histiyositlerin proliferasyonu, artmış fagositik aktivite ile seyreden hiperinflamatuvar bir hastalıktır. Scott ve Robb-Smith tarafından 1939 yılında eritrofagositoz bulguları nedeniyle "histiyositik medüller retiküloz" olarak tanımlanmıştır (2). Farquhar ve Claireaux, 1952 yılında iki kardeş hastada hastalığı tanımlamış ve ailesel bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir (3). 1979'da Rsidall ve meslektaşları immünsüpresif bir hastada viral enfeksiyona bağlı ikincil bir HLH tablosu tanımladılar (4).

Yetişkin hastalarda daha sıklıkla HLH ikincil nedenler olarak görünmektedir. Özellikle enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kanserler ve metabolik hastalıklar iltihabı artırabilir ve HLH'nin oluşmasına neden olabilir. Solid tümörler kanser hastalarında nadiren görülür, hematolojik kanserler (NK hücreli lenfoma, T hücreli Lendoma, Lösemiler) daha sıktır (5).

Patofizyolojisinde, Th-1 lenfositi aktivasyonuna bağlı olarak interferon-α, interlökin-2, tümör nekroz faktörü, IL-1 ve veya IL-6 salınımına ve makrofaj artışı olduğu düşünülmektedir. Persiste ateş, sitopeniler, splenomegali, hepatomegali, yüksek trigliserit ve yüksek ferritin olan hastalarda HLH düşünülmelidir (6). Fardet ve ark. ikincil HLH hastaları için H skoru bakılması önermektedir (Klinik, laboratuvar ve histolojik olarak 10 kriterden). Klinik olarak altta yatan bir immünsüpresif klinik varlığı, ateş, splenomegali, hepatomegali, çoklu seri sitopeni varlığı, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, hiperferritenemi, aspartat aminotransferaz artışı ve histoloji puanlama kriterlerinde gösterilmiştir. 169 puanla hastalarda >%90 HLH pozitif bulunmuştur (7,8).

Erişkin hastalarda 8 haftalık etoposit-deksametazon (HLH-94) tedavisi önerilmektedir. Haftada 2 günlük tedaviyi içerir ve deksametazon dozu, tedaviyi 8 hafta boyunca tamamlamak için her 2 haftada bir azaltılır. Hematolojik hastalıklarda altta yatan hastalığı tedavi etmek önemlidir. Refrakter hastalarda allojenik kök hücre nakli düşünülmelidir (9).

Kliniğimizde tanı konulan 8 hastanın 7'sinde Hematolojik, 1'inde Onkolojik kanser vardı. Hematolojik kanserli iki hastada Hodgkin Lenfoma (HL), 2 Non-Hodgkin Lenfoma, 2 Akut Miyelositik Lösemi (AML) ve 1 Akciğer Adenokarsinomu vardı. Hastaların H skoru 174.5'in üzerindeydi. 6 hastadan patolojik örnekleme yapılabildi ve patolojik olarak desteklendi. HLH-94 protokolü ile 5 hastaya tedaviye başladık. Tedavi alan hastaların ortalama sağkalımı 36.4 gündü. HLH'nin kısa sürede mortaliteyi artırdığı ve ortalama sağkalımı önemli ölçüde azalttığı görüldü. Bu nedenle dirençli ateş, hepato-splenomegali, çoklu seri sitopeniler, düşük fibrinojen, artmış aspartat amino transferaz, artmış ferritin ve / veya artmış trigiliserid gibi durumlarda Hemafagositik Lenfohistiyositozun düşünülmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hemafagositik Lenfohistiositozis

Kaynaklar

1) Kleynberg R. L, and Schiller G. J. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults: An Update on Diagnosis and Therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Nov;10(11):726-32.

2) Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet. 1939;234:194–198.

3) Farquhar J.W, Arquhar J.W, and Claireaux A.E. Familial haemophagocytic reticulosis. Arch Dis Child. 1952 Dec; 27(136):519-25.

4) Janka G.E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Hematology, 2005; 10 Supplement 1: 104-107

5) Oliveira C, Chacim S, Ferreira I, and et al. Secondary Hemophagocytic Syndrome: The Importance of Clinical Suspicion. Case Rep Hematol. 2014;2014:958425.

6) George M.R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. J Blood Med. 2014; 5: 69–86.

7) Brisse E, Matthys P, and Wouters C.H. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. British Journal of Haematology, 2016, 174, 175–187

8) Fardet L, Galicier L, Lambotte O, and et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014 Sep;66(9):2613-20

9) Schram A.M, and Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient.

Tablo- 1	Birincil Hastalık	Cinsiyet	Yaş	H skoru (8)	Patolojik Tanı	HLH Protokolü (9)	HLH Protokolü Sonrası Sağ Kalım (Gün)
Vaka- 1	T NHL	Erkek	67	219	Kemik İliği Aspirasyonu	HLH- 2004	18
Vaka- 2	Hodgkin Lenfoma	Erkek	39	317	Kemik İliği Aspirasyonu	HLH- 2004	8
Vaka- 3	AML	Erkek	29	307	Kemik İliği Aspirasyonu	HLH- 2004	135
Vaka- 4	DBBHL	Kadın	68	272	Yok	Almadı	Almadı
Vaka- 5	AML	Kadın	25	258	Lenf Nodu Eksizyonu	HLH- 2004	20
Vaka- 6	Akciğer Kanseri	Erkek	54	307	Kemik İliği Aspirasyonu	Almadı	Almadı
Vaka- 7	Hodgkin Lenfoma	Erkek	58	238	Yok	HLH- 2004	1
Vaka- 8	Hodgkin Lenfoma	Kadın	66	213	Kemik İliği Aspirasyonu	Lenfoma için tedavi verildi	Almadı

Tablo- 2	Vaka- 1	Vaka- 2	Vaka- 3	Vaka- 4	Vaka- 5	Vaka- 6	Vaka- 7	Vaka- 8
Klinik								
İmmunsupresif Durum	+	+	+	+	+	+	+	+
Ateş	+	+	+	+	+	+	+	+
Hepatomegali	-	19 cm	19 cm	17,5 cm	16 cm	24 cm	17 cm	20 cm
Splenomegali	-	15 cm	15 cm	15 cm	15 cm	12 cm	18 cm	14,5 cm
Hemoraji	-	-	-	-	-	-	-	-
SSS disfonksiyonu	-	-	-	-	-	+	-	-
Labaratuar								
Hemoglobin (13,7-17,5 gr/dl)	9,8	9,6	10,1	8,9	8,2	8,1	8,2	8
Trombosit (150-400 /uL)	41.000	35.000	96.000	150.000	18.000	8.000	13.000	83.000
Nötrofil (1,78-5,38 /uL)	16,5	1,8	0,7	4,7	1,3	5,7	0,2	3,0
Lökosit (4,23-9,07 /uL)	18	1,9	3,9	12,1	2,4	10,1	0,4	5,7
Trigliserid (0-150 mg/dl)	307	580	1310	460	180	393	368	645
Fibrinojen (170-420 mg/dl)	55,64	131	262	190	49,13	90	125	506
D-dimer (0-0,55 mg/L)	>35,20	>35,20	>20	6,32	14,13	>35,20	11,19	1,22
Ferritin (23,9-336 ng/ml)	320	>1500	>1500	>1500	668	>1500	>1500	>1500
LDH (0-247 U/L)	889	6494	5304	9766	2392	8669	806	632
AST (0-50 U/L)	102	822	356	838	113	893	35	42
Albumin (3,5-5,2 g/dl)	1,5	2,6	3,3	2,5	3,6	2,4	2,2	3,5
Histoloji								
HLH	Var	Var	Var	Patoloji örneği alınmadı	Var	Var	Patoloji örneği alınmadı	Var

P-036 Referans Numarası: 221

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PRES VE WERNİCKE ENSEFALOPATİSİ İLE KOMPLİKE OLAN BİR OLGU

Gülkan Özkan [1], Yasemin Çınar[4], Burcu Örmeci[2], Gazanfer Ekinci[3], Ali Hakan Kaya[5], Atilla Özkan[1]

[1]Yeditepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yeditepe Üniversitesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
[3]Yeditepe Üniversitesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı
[4]Yeditepe Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri
[5]Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji

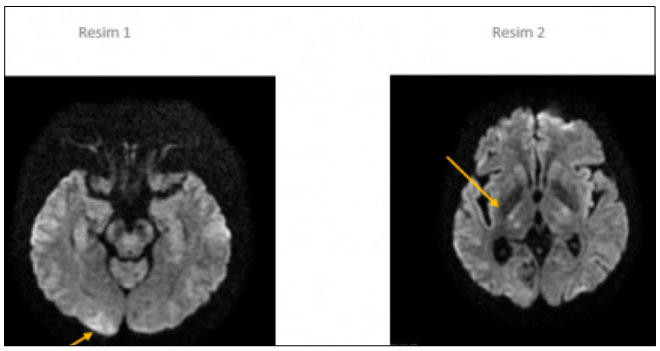
Giriş: Allogeneik kök hücre nakli (AKHN)sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar mortalite ve morbiditeye neden olan ve tanı ve yönetimi sıklıkla zorluk yaratan yan etkilerdir. Etyolojisi non-enfeksiyöz (hastalık nüksü, ilaç yan etkisi, serebrovasküler olay, metabolik, immun sistem aracılı) ve enfeksiyöz nedenler olarak ikiye ayrılabilir. AKHN sonrası ilk olarak siklosporin ilişkili posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) ardından uzamış beslenme bozukluğu ve ishal nedeniyle wernicke ensefalopatisi ve beriberi gelişen bir olgu sunmayı amaçladık.

Olgu: Kırk yaşında kadın hastaya, FLT-3 ve NPM-1 mutant akut myeloid lösemi tanısıyla birinci tam remisyonda iken Fludarabin/ Busulfan /ATG hazırlık rejimi ve posttransplant siklofosfamid, siklosporin(CSA) ve mikofenolat mofetil(MMF) ile graft versus host hastalığı(GVHH) proflaksisi yapılarak kan grubu uyumlu oğlundan hoploidentik AKHN uygulandı. Naklin +2 gününden itibaren mukozit ve ishal nedeniyle total parenteral nutrisyon infüzyonu başlandı. Enfeksiyoz ishal nedenleri dışlanarak MMF ilişkili ishal olabileceği için kesildi.+13. günde nötrofil, +14. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. +18. günde hipertansiyona eşlik eden sol tarafta baskın jeneralize miyoklonik nöbet gelişti. PRES ön tanısı ile antihipertansif tedavi ve sodyum valproat tedavileri başlandı. Siklosporin tedavisi kesildi. Kranial MR'da bilateral oksipital lobda sağda belirgin olmak üzere kortikal subkortikal alanda ve korpus kallozum splenium sağ yarısında ve oksipital loblarda minimal leptomengial kontrast tutulumu kliniği göz önünde bulundurulduğunda öncelikle PRES ile uyumlu olarak raporlandı(Resim 1) Status epilepticus nedeniyle yoğun bakımda atkibe devam edildi. Sedasyon azaltılarak kesildi ve epileptik nöbetler tekrar etmedi. Fakat beslenmede zorluk ve aralıklı ishali devam etti. Kliniğinin düzelmesi sonrası tekrarlanan kranial MR'da PRES'e sekonder geliştiği düşünülen lezyonların totale yakın regresyon gösterdiği görüldü. 1. Ay kimerizmi %100 donör lehine saptandı. İshalleri nedeniyle enfektif nedenler dışlanarak gastrointestinal sistem GVHH tanısıyla 1mg/kg/gün metilprednizolon başlandı. CMV ve BK virüs enfeksiyonu ile komplike oldu. Takiben özellikle ayaklarda parestezilerle başlayan, distal ve simetrik subakut duysal-motor polinöropati gelişti. Muayenesinde ayaklarda daha belirgin olan ve ellerde (distal) kuvvetsizlik mevcuttu. Naklin 65. gününde myoklonik nöbet tekrarladı ve kranial MR'da ıvkm sonrası mamiller cisimler özellikle sağda belirgin minimal kontrast tutulumu izlendi. MR inceleme bulguları Wernicke ensefalopati(WE) sendromu açısından anlamı olabileceği düşünüldü (Resim 2). Tiamin düzeyi:54 mmol/L (84-245) olarak tespit edildi. Hastaya WE ve beriberi tanıları ile tiamin yükleme ve idame tedavisi başlandı.WE'de nöroprotektif etkisi bilinen levetirasetam sodyum valproat tedavisi kesilerek başlandı. Epileptik nöbetleri tekrar etmedi ve bilişsel fonksiyonları iyileşti fakat alt ekstremitede gelişen motor kuvvetsizliği henüz düzelmedi. + 100. gününde kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde remisyonda olduğu ve genetik analizde kimerizm %100 sebat ettiği gösterilen hastanın ayaktan fizik tedavisi ve oral tiamin replasmanı ile takibi devam etmektedir.

Sonuç: Siklosporin ilişkili PRES daha sık rastlanan bir klinik iken wernicke ensefalopatisi ve beriberi daha az görülen nörolojik komplikasyonlardır. Wernicke ensefalopatisi ve beriberi uzun süreli ishal, alkolizm ve beslenme bozukluğuna bağlı tiamin eksikliği nedeniyle gelişen klinik bir tablodur. AKHN sonrası tiamin eksikliği %31(10/32) oranında tespit edildiğini gösteren yayında eksiklik mevcut olan hastaların sadece %50 'sinde nörolojik bulgu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tiamin eksikliği özellikle uzamış TPN desteği gerektiren, kusma ve ishali olan hastalarda akılda tutulması gereken nörolojik komplikasyon nedeni olmalı hatta henüz semptomlar gelişmeden hastaların tiamin desteği açısından değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: allogeneik kök hücre nakli, wernicke ensefalopatisi

Resim Açıklaması: Resim 1 ve Resim 2



■ Erişkin Akut Lösemiler

P-037 Referans Numarası: 223

TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA SONRASI GELİŞEN AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ

Büşra Akay Hacan, Tuba Bulduk, Ebru Kılıç Güneş, Melda Özkan, Bilge Uğur, Selim Sayın, Murat Yıldırım, Alparslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Akut promiyelositik lösemi (APL), akut miyeloid löseminin (AML) nadir görülen bir alt tipidir. AML vakalarının %10-15'ini oluşturmaktadır. APL, PML ve RARA arasındaki dengeli resiprokal translokasyon (15;17)(q22;q21) ile tanımlanır. Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden çoklu organları etkileyen akut bir sendromdur. TTP, ADAMTS13 enzimine karşı oluşan antikorların neden olduğu nadir bir hastalıktır. Dirençli bir TTP olgusunun Rituksimab tedavi sonrası bildirilen bir APL olgusu sunulmuştur.

Olgu: 32 yaşında kadın hasta, iki gün önce başlayan baş ağrısı ve halsizlik şikayetleri ile acil servise başvurdu. Ara ara olan başağrısı dışında önemli tıbbi hikayesi olmayan hastanın fizik muayenesinde patolojik bulgusu yoktu. Hastanın başvuru sırasında laboratuar tetkiklerinde Wbc:7760/ Ul, Hgb:6,7g/dl, plt: 53000/uL, PT ve Aptt normal, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi: %7, kreatinin:1,1 mg / dl, total bilirubin:3,9 mg / dl, indirekt bilirubin:3,2 mg / dl, LDH:1800 Ul / l, haptoglobulin:6 mg /dl'idi. ANA, direkt ve indirekt Coombs testleri negatif olarak görüldü. Periferik kan yaymasında şiştosit ve daktrositler görülen hasta TTP tanısı ile kliniğimize yatırıldı. ADAMTS-13 seviyesi%5'in altındaydı ve inhibitör seviyesi yüksek saptandı (84 U / mL). Hastanın taze donmuş plazma (TDP) ve%5 albümin solüsyonu (%50 albümin /%50 TDP) ile terapötik plazma değişimine (TPD) başlandı. Takibinde 7. günde LDH artışı ve trombositopeni nedeniyle 3 gün pulse 500 mg metilprednizolon infüzyonu verildi, çift volüm TPD'e geçildi ve 4 hafta boyunca haftada bir gün Rituksimab 375 mg /m^2 IV infüzyon ile verildi. Hastaya toplamda 59 seans TPD yapıldı, mevcut başvurudan 46 gün sonra klinik ve laboratuar bulguları stabil olan hasta taburcu edildi. TTP tanısından 2 yıl sonra yorgunluk, kol ve bacaklarda morluk şikayeti nedeniyle tekrar başvuran hastanın tetkiklerinde pansitopenisi mevcuttu. WBC:900/ Ul, Hgb: 11.3 g / dL plt:53000 / uL'idi. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz görüldü, blast izlenmedi. Kemik iliği incelemesinde hiperselülarite, çekirdekli promiyelositler, sitoplazmik granüller ve Auer rodlar görüldü. Akım sitometri APL ile uyumlu saptandı. FİSH ile t(15; 17) pozitif saptandı. Hastaya ATRA (45 mg/m2)-ida indüksiyon tedavisi başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrası hematolojik remisyon sağlanan hastanın Kİ incelemesinde PML-RARA füzyon gen pozitifliği devam etmesi üzerine reindüksiyon tedavisi olarak ATRA-ida-sitarabin verildi.

Tartışma ve sonuç: Kazanılmış TTP hastalığında altta yatan neden net olarak bilinmemekle birlikte kanser seyrinde, transplant sonrası, gebelik, otoimmün hastalık ilişkili ve ilaca bağlı olarak görülebilmektedir. Dirençli TTP vakalarının tedavisinde Rituksimab kullanılmaktadır. Otoimmun hastalıklar nedeniyle tedavi almış kişilerde tedaviye sekonder AML sıklığı bildirilmektadir. İlaca sekonder düşünülen AML vakaları ile ilgili veriler giderek artmaktadır. Literatürde lenfoma hastalarında Rituksimab tedavisi sonrası AML gelişme olasılığının 2 kat arttığı gösterilmiştir. TTP nedeniyle Rituksimab tedavisi verilen vakamızda tanıdan 2 yıl sonra APL saptanmıştır. Literatürde Ritüksimab-AML ilişkisi tanımlanmış olmakla birlikte Rituksimabın APL ile ilişkisine dair veri yoktur. Bizim saptadığımız tek vaka ile Rituksimab-APL ilişkisini değerlendirmek mümkün olmasa da gelecekte yapılabilecek çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut Promyelositer lösemi, Rituksimab, Trombotik Trombositopenik Purpura

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-038 Referans Numarası: 114

İMATİNİB MESİLAT KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ PERİKARDİYAL TAMPONAD: OLGU SUNUMU

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

[1]Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bölümü

Giriş: İmatinib mesilat (IM), kronik myeloid lösemi(KML) tedavisinde kullanılan 1. kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür(TKI)(1).İlacın kardiyovasküler yan etkileri(KVS-YE); ödem(%11-86), göğüs ağrısı (%7-11), çarpıntı(<%59, hipertansiyon (<4%), konjestif kalp yetmezliği(KKY) (%1) ve hipotansiyondur (<%1) (2). Perikardit, perikardiyal effüzyon ve tamponad nadir görülür. Burada, kronik faz KML tanısı ile izlenip ilaca bağlı kardiak tamponad nedeniyle exitus olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: Yetmiş yedi yaşında kadın hasta kronik faz KML tanısı nedeniyle 13 yıldır IM tedavisi ile izlenmekteydi. Orta düzeyde (NYHA Sınıf 2) KKY ve hipertansiyon tanıları mevcut olup bilinen koroner arter hastalığı öyküsü yoktu.IM kullandığı dönemde plevral veya perikardiyal effüzyon gibi herhangi bir yan etki gözlenmemiş olan olguda KML ile ilişkili olarak major moleküler remisyon(MMR) durumu mevcuttu.Acil servise sersemlik ve 1 haftadır var olan ishal yakınmalarıyla getirilen hastada fizik muayenede kan basıncı 80/60 mmHg, nabız:110/dk, ateş:37 ℃ saptandı. Sıvı kaybına ragmen bilateral ılımlı plevral effüzyonu ve belirgin asiti mevcuttu. Albumin düzeyi 3.8 gr/dl olan olguda akut böbrek yetmezliği ile uyumlu olarak kreatinin klerensinin eski değerlerine göre 45 ml/dk'ya düştüğü tespit edildi. Kan basıncı intravenöz sıvılarla düzeltilemeyince noradrenalin başlandı. Dirençli hipotansiyon nedeniyle yapılan transtorasik ekokardiyografide orta düzey bası bulguları yaratan; sağ ventrikül komşuluğunda 1,9 cm, sağ atrium komşuluğunda 2,2 cm kalınlığında perikardiyal effüzyon saptandı. Ejeksiyon fraksiyonu %55 olarak ölçüldü. EKG'de düşük alternans ve sinus taşikardisi dışında bulgu olmayan olgunun kardiyak enzim düzeyleri de normal saptanınca akut koroner sendrom ekarte edildi. Aort disseksiyonu risk skoru(ADD-RS) 0 olarak hesaplandı. Trioid hormon düzeyleri 5 ay önce normal olan olguda acil servis koşulları nedeniyle otoimmun patolojileri dışlamak amacıyla antinükleer antikor düzeyi çalışılamadı. Hasta MMR'da olduğundan, tamponad nedeni olarak lösemik infiltrasyon düşünülmedi. Subksifoid ekokardiyografi rehberliğinde perikardiyosentez birkaç kez yapılmaya çalışıldı ancak terapötik veya tanısal amaçlı effüzyon elde edilemedi. Hasta hemodinamik kollaps nedeniyle saatler içinde exitus oldu.

Tartışma: TKI nedeniyle oluşan kardiak tamponadın oluşum mekanizması net aydınlatılamamıştır. Dasatinib'in PDGFR üretimini azaltıp sitotoksik ve NK lenfositleri baskıladığı ve serozit oluşturduğu için plevral ve perikardiyal effüzyona sebep olduğu öne sürülmüştür(3).IM'in diğer TKI'lara göre daha az KVS-YE olduğu bilinmekte olup hiç TKI kullanmayanlarla kıyaslandığında koruyucu etkilerinin dahi olduğu savunulmuştur(4). IM ilişkili kardiyak tamponad 2002 yılında Barton ve ark. tarafından, kronik faz KML'li bir hastada tedavi başlangıcından 6 ay sonra, haftalar içinde gelişen ödem, plevro-perikardiyal effüzyon şeklinde olgu sunumu olarak bildirilmiştir(5). Hastamızda da önceden var olan KKY'ni katkısı olsa da, diğer tüm nedenler ekarte edildiğinden diyareye rağmen gelişen plevro-perikardiyal effüzyon ve asit durumu imatinib ilişkili olarak düşünülmüştür.

Sonuç: IM ilişkili kardiyak tamponad nadir ama ölümcül potansiyele sahip bir durumdur. Bu yan etki klinisyen tarafından akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: imatinib, kardiyovaskuler, perikardiyal, tamponad, yan etki

Kaynaklar

[1]-Larry Gorkin and Hagop Kantarjian.Targeted Therapy: Generic imatinib — impact on frontline and salvage therapy for CML. Nat Rev Clin Oncol. 2016 May; 13(5): 270–272.

[2]-https://www.uptodate.com/contents/imatinib-drug-information

[3]-Sushant Wattal, Mugula Sudhakar Rao, GS Naveen Chandra, U.K. Abdul Razak, and K Ranjan Shetty. Dasatinib Induced Cardiac Tamponade-A Rare Association. J Clin Diagn Res. 2017 Feb; 11(2): FD03–FD04.

[4]-Javid J. Moslehi and Michael Deininger. Tyrosine Kinase Inhibitor–Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2015 Dec 10; 33(35): 4210–4218.,

[5]-.Barton JC, Jones SC, Lamberth WC, Michael T. Reymann and Varian C. Scott. Cardiac Tamponade Associated with Imatinib MesylateTherapy of Chronic Myelogenous Leukemia. Am J Hematol. 2002 Oct; 71(2):139-40

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-039 Referans Numarası: 224

ATEŞİN EŞLİK ETTİĞİ İLERLEYİCİ BÖBREK YETMEZLİĞİ VE ANAZARKA TİPİ ÖDEM: TAFRO SENDROMU

Simge Erdem[1], Ece Ük[2], Alpay Medetalibeyoğlu[2], Ahmet Burak Dirim[3], Murat Köse[2], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

[1]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd
[2]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd
[3]İ.ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Nefroloji Bd

Giriş: Anazarka tipi ödem sıklıkla onkotik basınç azalmasına yol açan nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati ve sağ kalp yetersizliğinde gözlenmekle birlikte vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü (VEGF) ve kompleman ilişkili de olabilmektedir. Oligoanüriye ilerleyen böbrek yetersizliği varlığı ve masif proteinüri olmamasına rağmen yaygın şiddetli ödem, HHV8-negatif multisentrik Castleman hastalığı (MCD) alt tipi olan yaygın sistemik inflamatuar yanıtla seyreden TAFRO sendromunu akla getirmelidir.

TAFRO sendromu MCD bulgusuna sahip lenf düğümü histolojisi veya ≥2 bölgede ≥1cm lenf bezi büyümesi varlığında CRP veya sedimentasyon yüksekliği, anemi, trombositopeni, hipoalbuminemi, GFR azalması veya proteinüri, poliklonal hipergamaglobulinemi laboratuar bulgularından en az biri ile konstitüsyonel belirtiler, hepato/splenomegali, yaygın ödem, hemanjiomatöz gelişimler veya lenfositik interstisyel pnömoni klinik bulgularından bir ya da daha fazlasının eşlik etmesi ile tanınır.

Burada ateş, ilerleyici böbrek yetmezliği ve anazarka tipi ödem ile değerlendirilen bir TAFRO sendromu olgusu sunuldu.

Olgu: 48 yaşında erkek hasta; 6 aydır ateş, halsizlik, 1 aydır yaygın şişlik hali ve nefes darlığı şikayetleri ile değerlendirildi. Soluk, iki taraflı solunum sesleri azalmış, yaygın asit, pretibial 3+ gode bırakan ödemi saptanan hastada ağır mikrositik anemi (Hb:7,2g/dL, MCV:79fl), trombositopeni (98000/mcL), azot retansiyonu (kreatinin: 2mg/dL) ve akut faz reaksiyonu bulguları (albumin:2,6g/dL, CRP:200mg/L,. IL-6: 61) vardı. Kültürleri alınan hastaya geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı. Örnekleyici parasentez ile asit sıvısının portal tipte olmadığı belirlendi. Virüs taraması (HIV, HSV, CMV, Rubella, HBV, HCV) negatif sonuçlanan hastada inflamasyona yol açan hastalık araştırılmasına karar verildi. PET-BT ile görüntülemede en büyüğü 2cm servikal, pektoral, aksiller, mediastinal, alt ve üst paratrakeal, subkarinal, prevasküler ve paraaortik, bilateral ana iliak ve eksternal iliak alanlarda çok sayıda hafif-orta artmış FDG tutulumlu lenf düğümü büyümesi, hepatomegali (16cm) ve splenomegali (17cm) belirlendi. Aksiller lenf düğümü histolojisi regresif germinal merkez, interfoliküler IgG monotipili yoğun plazmasitoz ile Castleman hastalığı plazma hücreli varyant olarak değerlendirildi. HHV8 negatifliği ile idyopatik MCD tanısı konulan hastanın klinik ve laboratuar bulgularının TAFRO sendromu kriterlerini doldurduğu belirlendi. Paraproteinemisi olmayan hastada metilprednizolon 1mg/kg/gün ile kısa sürede belirgin rahatlama elde edildi. Solunum sıkıntısı düzeldi, ödemleri geriledi. Asit gerginliği azalmakla birlikte süren hastaya antisitokin ve apoptoz indükleyici etki planlanarak talidomid+dekzametazon ile birlikte başlandı

Sonuç: TAFRO sendromu saldırgan klinik ile tanınır. Ağır trombositopeni tüketim ilişkili olup kemik iliğinde megakaryosit normal veya artmıştır. Anazarka tipi yaygın ödem ve glomerular endotel hasarı ilişkili perfüzyon azalması hızla diyaliz gerektirebilir. Anti-sitokin ve/veya lenfosit apoptozuna yönelik tedavi ile böbrek hasarının tamamen gerileyebildiği gösterilmiştir. Nadir bulgular bütünü olan TAFRO sendromu ilişkili klinik deneyimler birleştirildikçe patogenez ve tedavi yaklaşımları standardize olacaktır.

Anahtar kelimeler: anazarka, dispne, trombositopeni

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-040 Referans Numarası: 225

DİRENÇLİ DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA İBRUTİNİB İLİŞKİLİ SİSTEMİK ASPERGİLLOZİS

Umur Anıl Pehlivan[1], Semra Paydaş[2], Hasan Bilen Onan[1], Emre Karakoç[2], Ahmet Sezer[3], Reyhan Küçükkaya[4]

[1]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ad
[2]Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad
[3]Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi Yüreğir Başkent Hastanesi İç Hastalıkları Ad
[4]İstanbul Üniversitesi İç Hastalıkları Ad

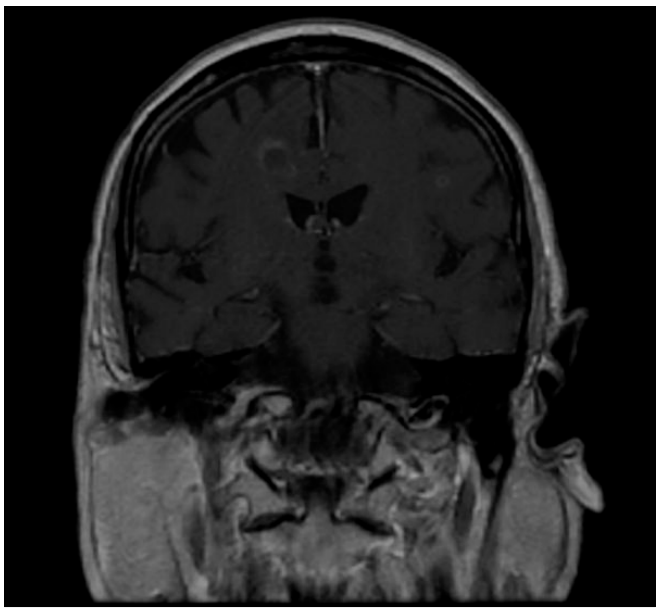
80 yaşında erkek hastaya Mart 2014'te diffüz büyük B hücreli lenfoma-aktive B hücreli tip tanısı aldı ve Rituksimab ve mini Siklofosfamid, Doksorubisin, Vinkristin (R-miniCHOP) tedavisi uygulandı. Mayıs 2019'da relaps hastalık nedeniyle R-Bendamustin verildi ancak yanıt alınamadı ve tekrar R-miniCHOP, idame tedavi olarak 6 ay Lenalidomid uygulandı. Mart 2020'de biyopsi ile kanıtlanan hastalık relapsı nedeniyle İbrutinib planlandı ve Sağlık Bakanlığı onayı ile Nisan 2020'de başlandı. Başlangıçta kas ağrıları dışında önemli toksisisite gelişmedi. Ancak 3 aylık tedavi sonrası yine progresyon gelişti. İbrutinib direnç yolağının saptanabilmesi amacıyla Ağustos 2020'de servikal lenf nodu biyopsisi yapıldı ve İbrutinib'e devam edilirken 20 mg/gün Venetoclax başlandı. 1.haftada Venetoclax dozu 50 mg/gün'e çıkarıldı. Ancak 22.08.2020'de taşikardi, solunum sıkıntısı, aritmi, kooperasyon bozukluğu, solda babinski pozitifliği olması üzerine çekilen kontrastsız serebral bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sağ frontal vertekste, çevresinde ödem içeren hipodens nodüler lezyon saptandı. Öncelikle tutulum düşünülerek ayırıcı tanı için serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) planlandı ve anti-ödem tedavi başlandı. 23.08.2020'de MRG tetkikinde çok sayıda, bilateral hemisferik en büyüğü sağ frontal verteks yerleşimli periferal diffüzyon kısıtlayan, periferal kontrastlanan, çevresinde ödemi olan lezyonlar saptandı. Perfüzyon MRG'de ise lezyonların hipoperfüze olması nedeniyle bulgular, hastanın 3 ayı aşkın zamandır almakta olduğu İbrutinib nedeniyle serebral tutulumdan ziyade fırsatçı enfeksiyonlar düşünüldü. Lezyonların radyolojik bulguları, aspergillozis ve toksoplazmozisi telkin etmekteydi. Aynı gün toraks BT tetkikinde akciğer parankiminde bilateral yamasal, buzlu cam tarzında nodüler lezyonlar ve konsolidasyon ile sol hemitoraksta plevral effüzyon saptandı. Bu bulgular da fırsatçı akciğer enfeksiyonunu düşündürdü ve pandemi nedeniyle yeni tip korona virüs (SARS-CoV2) açısından nazofaringeal sürüntü alındı (İbrutinib başlangıcından önce de test alınmış, güncel ve geçmiş 2 testi negatifti.). Toksoplazma serolojik olarak negatif, serum aspergillus antijen (Galaktomannan) testi pozitif bulundu. Hasta aspergilloz tanısı aldı. Amfoterisin-B ve Meropenem başlandı. 25.08.2020'de bilinç bulanıklığı, solunum sıkıntısının artması ve akut böbrek yetmezliği gelişmesi üzerine yoğun bakıma devir edildi ve 27.08.2020'de ilerleyen böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle hemodiyafiltrasyon uygulandı. Hipgamaglobulinemi saptanan hastada IVIG planlandı ancak takiplerinde karaciğer fonksiyon testleri de bozuldu ve septik tablonun ilerlemesi üzerine 02.09.2020 tarihinde hasta kaybedildi.

Son yıllarda çeşitli hematolojik malignitelerde kullanımı artan, yeni nesil moleküler ajanlardan Bruton tirozin kinaz inhibitörü İbrutinib, kullanımının ilk 6 ayında, özellikle ilk 4 ayda mutad dışı enfeksiyonlara yol açmakta, özellikle invazif fungal infeksiyonlar (İFİ) nadir olmayarak görülmekte iken, ilerleyen kullanımda enfeksiyon riski azalmaktadır. Olgumuz İbrutinib kullanımının 4. Ayında, nadir ancak katastrofik bir multi-sistemik aspergilloz vakasıdır. Relapslarla giden olgumuzda lenfomaya ait immun yetersizliğinin yanı sıra, verilen tedaviler ve son olarak İbrutinib'in immuniteyi baskılamasının yanı sıra, ileri yaş ve ko-morbidite de İFİ patogenezinde önemlidir. Bu nedenle klinisyenler bu olgularda erken dönemde İFİ için daha dikkatli olmalıdır ve değerlendirme geç kalınmadan yapılmalıdır. İbrutinib ve invaziv aspergilloz arasında ilişki daha önceden literatürde bahsedilmiştir ancak sık değildir. İFİ'lerin %65'i aspergilloz olup bunların %25 kadarı olgumuzda olduğu gibi disseminedir. Bu ilişki ibrutinib ve makrofaj fonksiyonu ile, BTK/Nükleer faktör kapa-B yolağındaki bozulma ile ilişkilendirilmiştir ve mortalitesi yüksektir.

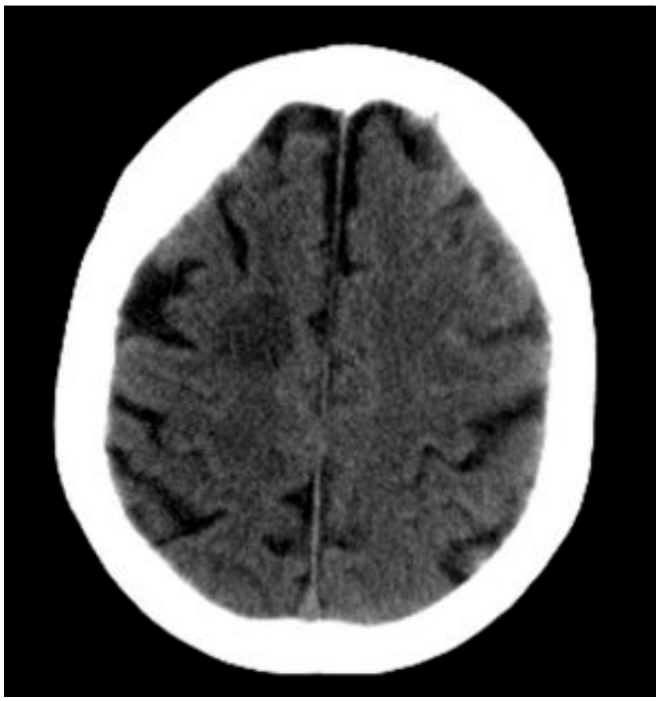
Anahtar kelimeler: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, İbrutinib, Sistemik aspergilloz

Kaynaklar

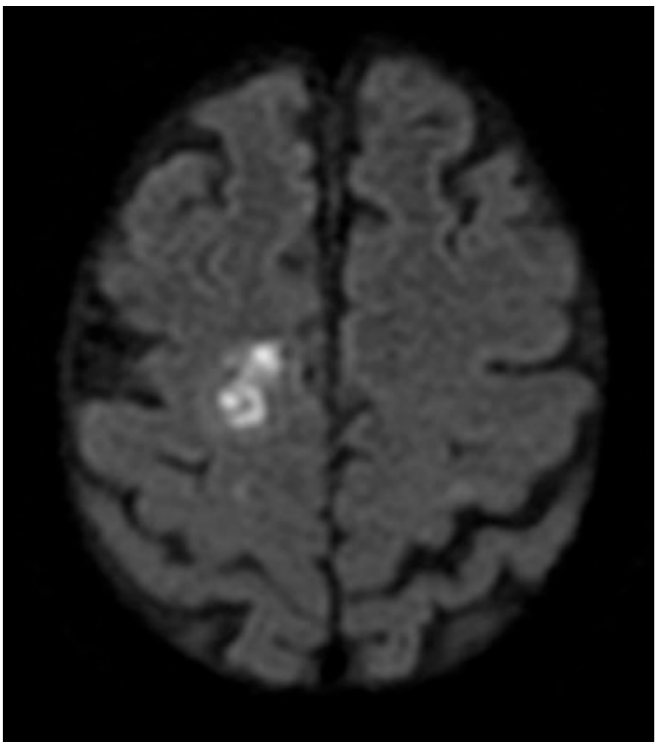
Frei M, Aitken SL, Jain N, et al. Incidence and characterization of fungal infections in chronic lymphocytic leukemia patients receiving ibrutinib. Leuk Lymphoma. 2020:1–4. DOI:10.1080/10428194.2020.1775215



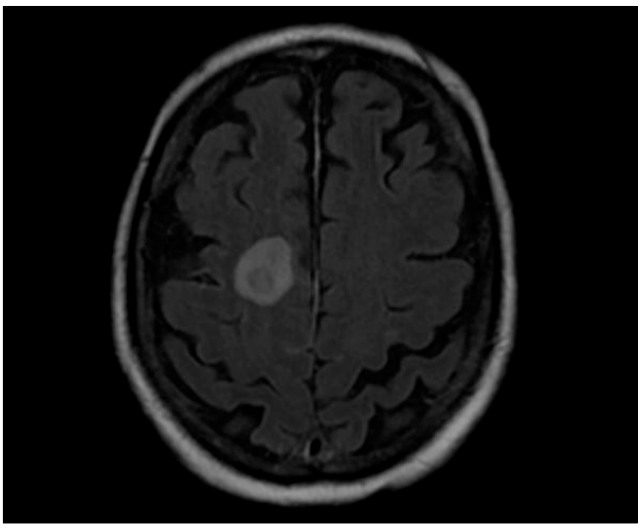
Resim 1. Kontrastlı koronal T1 ağırlıklı MRG'de bilateral sağda belirgin frontalde periferal kontrastlanan nodüler lezyonlar görülmektedir.



Resim 2. Kontrastsız serebral BT'de lenfoma tutulumu açısından şüpheli hipodens alan görülmektedir.

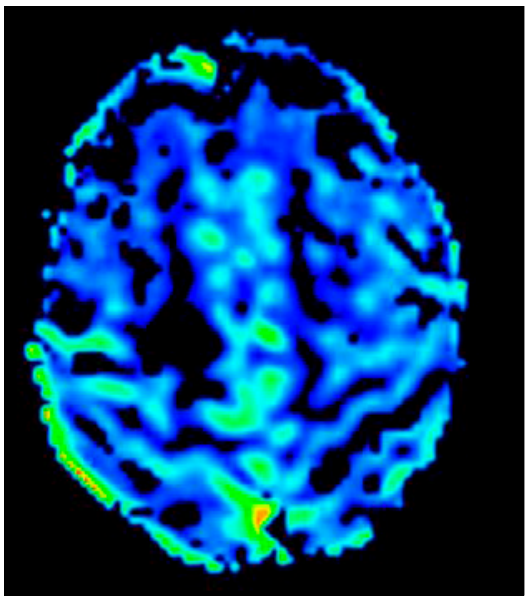


Resim 3. Diffüzyon ağırlıklı MRG'de sağ frontaldeki lezyonun periferal diffüzyon kısıtılaması görülmektedir.



Resim 4. FLAIR sekansında sağ frontaldeki lezyonun çevresindeki ödem görülmektedir.

Resim 5. Toraks BT'de bilateral yamasal buzlu cam ve konsolidasyon tarzında infiltrasyon alanları görülmektedir.



Resim 6. Perfüzyon ağırlıklı MRG'de sağ frontaldeki lezyonun hipoperfüzyonu görülmektedir.

Table 1. Son dönem laboratuvar değerleri

	WBC (1000/µl)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	LDH (U/l)	CRP (mg/l))	Prokalsitonin (ng/ml))	Ferritin (mg/dl)	INR
20.08.2020	11.5	22.6	0.85	16	27	337	75.5	0.09	-	0.97
23.08.2020	16.3	32.4	1.09	35	35	426	195	0.55	-	1
25.08.2020	21.3	68.5	1.48	46	42	542	146	1.91	10190	1.07
27.08.2020	21.5	86	2.86	63	34	790	103	3.37	14766	1.22
29.08.2020	27.7	114.4	4.25	190	51	2049	185	3.77	>15000	1.13
30.08.2020	24.2	78.4	3.32	2503	809	7494	103	2.19	>15000	1.25
31.08.2020	20.3	43.8	2.2	4457	1326	-	92.8	3.25	>15000	1.63

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-041 Referans Numarası: 115

YAYGIN LENFADENOPATİ İLE SUNULAN HIV İLİŞKİLİ HHV-8 POZİTİFLİĞİ BİRLİKTELİĞİNDE AYIRICI TANI: VAKA SUNUMU

Senem Maral[1], Bugra Sağlam[1], Mesut Tıglıoglu[1], Merih Reis Aras[1], Pınar Akyol[1], Berna Afacan Özturk[1], Umit Yavuz Malkan[1], Unsal Han[2], Murat Albayrak[1]

[1]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara
[2]Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

Giriş: Ateş ve yaygın lenfadenopati, henüz tanısı konmamış insan immunyetmezlik virusu (HIV) ile enfekte hastaların kliniğe başvuru şikayetleri arasında yaygındır. Ayırıcı tanıda primer akut hastalığın bulgusu olabileceği gibi bağışıklık sisteminin baskılanmasına bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlardan kötücül lenfoid kökenli hastalıklara kadar geniş bir yelpaze karşımıza çıkmaktadır. Vakamızda human herpes virus-8 (HHV-8) pozitifliğine eşlik eden HIV ilişkili immun yetmezlik tablosunda gelişen yaygın lenfadenopati vakasında olası ayırıcı tanıları gözden geçirdik.

Vaka:Özgeçmişinde özellik olmayan 22 yaşında erkek hasta boyunda ve her iki koltuk altında ele gelen şişlik nedeni ile hematoloji polikliniğine başvurdu. Öyküsünde 3 haftadır devam eden aralıklı yüksek ateş, gece terlemesi, kilo kaybı olduğu ve şişliklerini bir hafta önce fark ettiği öğrenildi. Fizik muayenesinde her iki taraflı kasık ve koltuk altında, boyunda en büyüğü 4x3cm boyutta çok sayıda lenfadenopati izlendi. Traube alanı kapalı, dalak kot altı 3 cm ele gelmekteydi. Yaygın oral mukoziti mevcuttu. Laboratuvar testlerinde beyaz küre:3,2x10^{3}µ/L, nötrofil:1,47x10^{3}µ/L, hemoglobin:10,3 g/dL trombosit: 91x10^3 µ/L, sedimentasyon: 39 mm/saat, C-Reaktif Protein:101, ferritin:1435 ug/L saptandı. Periferik yayması sitopeni ile uyumluydu ve atipik hücre izlenmedi. Lenfoproliferatif hastalık öntanısı ile hastaya sağ koltık altı lenf nodundan tru-cut biyopsi yapıldı. Patolojik incelemede interfolliküler alanda belirgin vasküler proliferasyon ve bu proliferasyonla genişlemiş interfolliküler alanlar dikkati çekmekte, folliküler çevresinde daha çok lokalize olan plazma hücre artışı gözlendi. İmmünohistokimyasal boyamalarda tanımlanan follikülerin bir kısmının CD20, Bcl6, Ki67 ve Bcl2 boyamasının sekonder follikülerle uyumlu olduğu ve bir kısmının ise Bcl2, CD20 pozitif Bcl6 negatif Ki67 si düşük primer follikül morfolojisinde olduğu izlendi. Daha çok interfolliküler alanda CD5 ve CD3 pozitif T hücre varlığı dikkati görüldü. Perifolliküler CD38 pozitif olan plazma hücreleri lambda/kappa boyamada politipik boyanmakaydı. ISH-EBV negatif olup interfolliküler alandaki vasküler proliferasyon HHV-8 ile negatif iken plazma hücrelerine özgü HHV-8 pozitif boyandığı görüldü. (Resim1.2a,2b, 3,4). Patolojik bulgular eşliğinde hastada HHV-8 pozitifliğinin eşlik ettiği HIV ilişkili durumlar düşünüldü. Serum protein elektroforezi ve immunfiksasyon ile immunglobulin düzeyleri istenen hastanın poliklonal gammapatisi saptandı. Viral etyolojiyi değerlendirmek için Hepatit B, Epstein-Barr virus (IgG, IgM), HHV-8 ve HIV testleri istendi. Anti HIV Elisa (+) olan hastanın HIV doğrulama testi (+) olması üzerine ve HIV-RNA düzeyi çalışıldı. Ateşi devam eden hastanın tam kan sayımında CD4 düzeyi 274 µ/L, CD4/CD8 oranı %0.16 (aralık:1.08-2.81) ve viral yükü 1.5 x10^6 kopya/mL. olarak raporlandı. Akut HIV enfeksiyonu tanısı alan hasta kendi isteği ile dış merkezde takip edilmek üzere ayrıldı.

Tartışma: Lenfadenopati HIV ile enfekte hastalarda %35 oranla rastlanan en sık bulgudur (1). Ayrıcı tanısında akut HIV enfeksiyonu ilişkili lenfadenitler ilk sırayı almaktadır. Birlikteliğinde görülen hematolojik maligniteler genellikle yaygın büyük hücreli veya Burkit gibi agresif hodgkin dışı lenfomalardır (2). Tanı sırasında CD4+ lenfosit sayısının 200 hücre/mm^3 altında olması bağışıklığın belirgin baskılandığına işaret etmekte ve bu hastalarda plasmablastik, oral kavite, plevral kavite lefoması veya HHV-8 ilişkili kaposi sarkomu gelişmesine uygun zemin sağlamaktadır(3-5). Vakamızda perifolliküler ve interfolliküler alanda izlenen HHV-8 pozitif plazma hücre artışı çok odaklı castleman hastalığını ayırıcı tanıda akıla getirmektedir. Sonuç olarak, HIV ile enfekte HHV-8 pozitifliği saptanan vakaların ayırıcı tanısı bağışıklık sisteminin baskılanma düzeyine göre değişkenlik gösterdiği için doğru tanıya ulaşmak için sistematik bir yaklaşım izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: HHV-8 virus enfeksiyonu, İmmun yetmezlik, Lenfadenopati

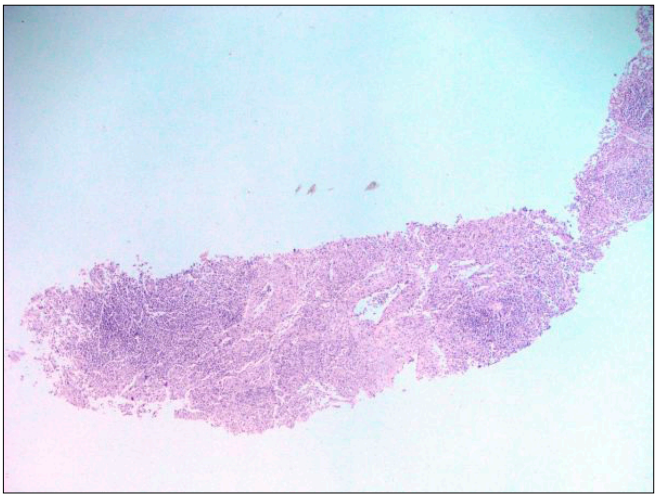
Kaynaklar

1.Nasser SS, Patil RK, Kittur SK. Cytomorphological analysis of lymph node lesions in HIV-positive patients with CD4 count correlation: a cross-sectional study. Acta Cytol. 2017;61(1):39–46

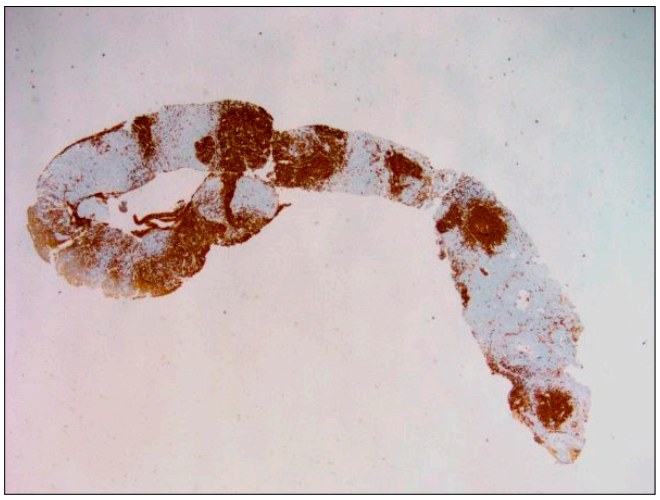
2.Dal Maso L, Franceschi S. Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. Lancet Oncol 2003;4:110–9.

3. Bower M, Fisher M, Hill T, et al.. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. Haematologica 2009;94:875–80.

4. Gloghini A, Dolcetti R, Carbone A. Lymphomas occurring specifically in HIV-infected patients: from pathogenesis to pathology. Semin Cancer Biol 2013;23:457–67.

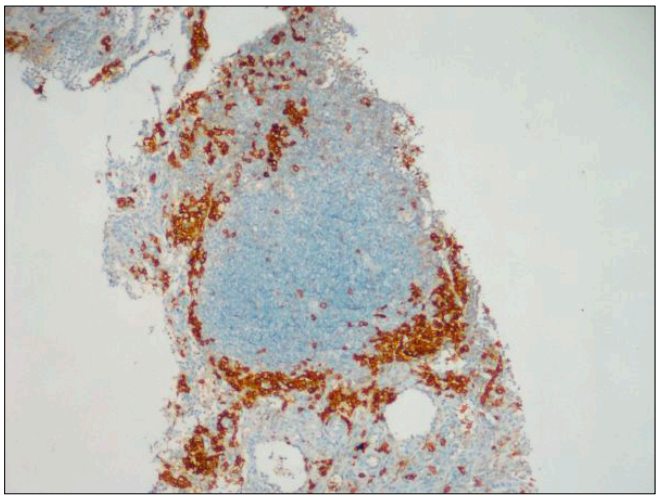


Resim 1. Matür görünümlü bir kısmı primer folikül morfolojisinde bir kısmı regrese foliküller arasında vasküler proliferasyon ve plazma hücre artışı.(H&Ex40)

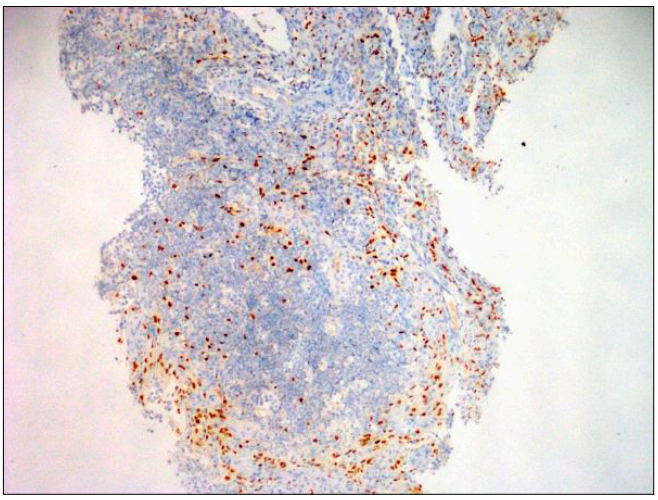


Resim 2. CD20 ve CD3 boyamada diffüzleşmemiş olağan lokalizasyonlarında B ve T hücrelerinin dağılımı (CD20X100) (CD3x100)

Resim 3. CD20 ve CD3 boyamada diffüzleşmemiş olağan lokalizasyonlarında B ve T hücrelerinin dağılımı (CD20X100) (CD3x100)



Resim 4. Perifoliküler CD138 positif plazma hücreleri (CD138x200)



Resim 5. HHV8in nükleer pozitifliği (HHV8x200)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-042 Referans Numarası: 61

TOKSİK HEPATİT NEDENİYLE TETKİK EDİLEN HASTADA NADİR BİR PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİSİ: IG M MGUS

İstemi Serin[1], Vahit Can Çavdar[2]

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

Giriş: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS); klinik olarak asemptomatik plazma hücre çoğalması ile seyreden bir lenfoplazmositik proliferatif bozukluktur. Serum monoklonal protein (M -Proteini) 3 gr/dl altında olması; kemik iliğinde %10 'un altında monoklonal plazma hücresi bulunması ve organ hasarı bulunmaması durumunda tarif edilen premalign bir süreçtir. Biz de vaka sunumumuzda, toksik hepatit ön tanısı ile ileri tetkik edilen ve Ig M MGUS tespit edilen bir hastadan bahsetmekteyiz.

Olgu: Bilinen kronik böbrek yetersizliği dışında hastalığı bulunmayan 65 yaşındaki kadın hasta iç hastalıkları polikliniğine yorgunluk ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Biyokimya sonuçlarında; beyaz küre 4.910 /mm3, hemoglobin (Hb) 12.1 gr/dl, kreatinin 1.34 mg/dL,üre 47 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST) 68 U/L, alanin aminotransferaz(ALT) 76 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 149 U/L, gama glutamil transferaz (GGT) 81 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 200 U/L, kreatin kinaz (CK) 107 U/L, total bilirubin: 1.85 mg/dL, direkt bilirubin: 0.84 mg/dL olduğu görüldü. Karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle, öncelikle ayırıcı tanıda akut hepatit düşünülmüş olup, viral etiyolojiler dışlandı. Hastada otoimmün hepatit ve biliyer karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı amacıyla antinükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA tip1-2), anti düz kas antikoru (ASMA), anti karaciğer böbrek mikrozomal antikoru (Anti-LKM), perinükleer anti nötrofilik antikor (p-ANCA) bakıldı ve negatif sonuçlandı. İlaveten seruloplazmin düzeyi, idrar bakırı, serum demir ve demir bağlama kapasiteleri normal, göz muayenesi ve kranyal magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde özellik olmayan hastada, demir veya bakır birikim hastalıkları da düşünülmedi. Üst batın MR ve MR kolanjiografisinde özellik yoktu. Hipergammaglobulinemisi ve serum protein elektroforezinde M piki olduğu görülen hastaya AMA negatif primer biliyer kolanjit (PBK) ön tanısı ile karaciğer biopsisi yapıldı. Yapılan karaciğer biopsisinde ön planda ilaç/toksinle ilişkili hasar düşünüldü, otoimmun hepatit veya kolanjiti destekleyici bulguya rastlanmadı. Hastanın istenilen diğer tetkiklerinde Ig M 9.49 g/L (normal aralık: 0.4-2.3), total protein 7.31g/dl, albümin 4.63g/dl, sedimentasyon 73 mm/saat ve beta-2mikroglobülinin 5.28 mg/L olduğu görüldü. Bu sebeple hematoloji kliniğine konsulte edilen hastanın protein elektroforezinde M piki, serum immunfiksasyon elektroforezi ise Ig M kappa monoklonalitesi tespit edildi. Serum serbest kappa hafif zinciri ise 37.5 mg/L (3.3-19.4) idi. Yapılan kemik iliği biopsisinde %7 oranında IgM Kappa monoklonalitesi gösteren plazma hücresi görülmüş olup, IgM MGUS olarak raporlandı.

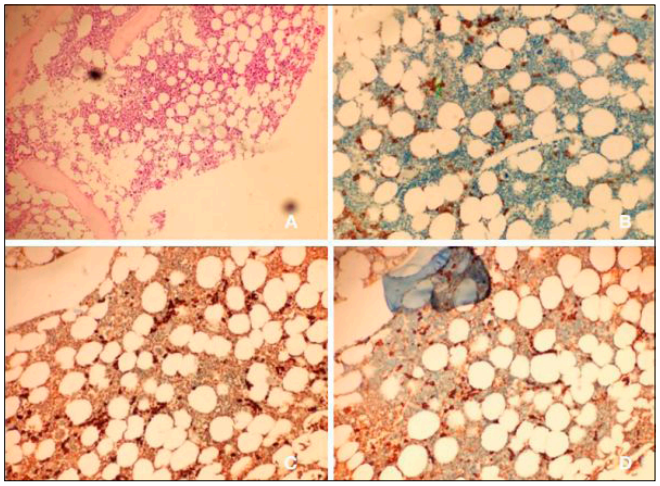
Tartışma ve Sonuç: Otoimmün hepatit (OIH), serumda otoantikorların varlığı serum immünoglobulin ve hepatik enzimlerin yüksekliği ile

karakterize bir hastalıktır. Karaciğerdeki karakteristik bulguları; interface hepatit, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ve rozet oluşumunu içerir. Yükselmiş serum gama-globülin seviyeleri veya serum İgG seviyesinin 2 gr /dl'nin üzerinde olması ile karakterizedir. Akut hepatit ile başvuran hastalarda viral etiyolojiler, toksik sebepler ve birikim hastalıkları irdelenmelidir. Hipergammaglobulinemi otoimmun etiyolojileri desteklese de, iki nadir hastalığın birlikteliğini düşünmek ve plazma hücre diskrazileri açısından da irdelemek gerekebilir. Bu noktada karaciğer biopsisi patoloji bulguları oldukça önemli tanısal özellik taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Plazma Hücre Diskrazisi, MGUS, Ig M

Kaynaklar

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
2. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2018;378(3):241-249. doi:10.1056/NEJMoa1709974.
3. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study [published correction appears in Lancet. 2010 Jul 31;376(9738):332]. Lancet. 2010;375(9727):1721-1728. doi:10.1016/S0140-6736(10)60482-5.
4. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67(1):6-19. doi:10.1136/gutjnl-2017-314924.
5. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13080. Published 2010 Sep 24. doi:10.4414/smw.2010.13080.
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169-176. doi:10.1002/hep.22322.



Resim 1. Kemik İliği Biopsi Kesitleri: A. Hematoksilen&Eozin, B. CD-138, C. Kappa Hafif Zincir, D. Immunglobulin M

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-043 Referans Numarası: 117

NADİR BİR HASTANE İNFEKSİYONU VE SEPSİS ETKENİ: SPHINGOMONAS PAUCIMOBILIS (OLGU SUNUMU)

Şebnem İzmir Güner

Memorial Şişli Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi-hematoloji Kliniği,istanbul

Giriş: Sphingomonas paucimobilis sarı pigment oluşturan, aerobik, nonfermentatif, spor oluşturmayan oksidaz ve katalaz pozitif çok yavaş hareketli gram-negatif bir basildir (1).En sık, bakteremi ve sepsis olmak üzere pnömoni, peritonit, üriner sistem enfeksiyonu, kateter ilişkili enfeksiyon ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Sağlıklı ve immün sistemi baskılanmış bireylerde enfeksiyona yol açabilmektedir. Özellikle, hastane su sisteminin kolonizasyonu ile ilişkilendirilen bu bakterinin hematoloji ve onkoloji ünitelerinde immünsüpresif hastalarda salgınlara yol açtığı kaydedilmiştir (2,3) Bu bildiride, Sphingomonas paucimobilis'in etken olduğu, sepsis gelişen 3 kere Allogeneik KİT olan bir olgu sunulmuştur.

OLGU:29 yaşında erkek hasta,MDS zeminde gelişen AML M5 tanısı ile standart indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapisi sonrası remisyona girmesi üzerine hastaya HLA tam uyumlu,cinsiyet uyumlu akraba dışı donörden Allojenik KİT yapılmıştır.D+112'ci gününde halsizlik ve yüksek ateş nedeniyle hastaneye başvuran hastaya yapılan tetkiklerine engraftmen kaybı ve MDS tanısının tekrar konulması üzerine hasta 9/12 HLA uyumlu babasından Haploidentik Allojenik KİT yapılmıştır.Posttransplant 60. gününde 2. kere yapılan kimerizm kontrolünde greft kaybı ve tekrar MDS tanısının konulması üzerine hastaya 3. kere HLA tam uyumlu ve cinsiyet uyumlu akraba dışı donörden Allojenik KİT yapılmıştır.Posttransplant 12.gününde ateşlenen ve prokalsitonin 120'ye kadar yükselen hastanın alınan kan kültüründe Sphingomonas paucimobilis üremiştir,hastaya antibiyogram sonucuna göre aminoglikozid ve tygacylin başlanmıştır. Bu tedavi altında yapılan kültür kontrollerinde ürememe olmamıştır.Bu hastanın oldukça fazla miktar ve sürede immunsupresif tedavi alması bu etkenin üremesine zemin hazırlaması bakımından ilgi çekicidir.

Tartışma: S.paucimobilis ilk olarak Yabuuchi ve ark. tarafından 1990 yılında tanımlanmıştır (4). Takeuchi ve ark. tarafından Sphingomonas sensu stricto, Sphingobium, Novosphingobium ve Sphingopyxis olmak üzere dört cinsi olduğu belirtilmiştir (5).Günümüzde 30'dan fazla tür Sphingomonas cinsi içinde bulunmaktadır. Son yıllarda hastane kaynaklı infeksiyonlarda önem kazanan bir bakteridir.Bakteriyemi/sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni, miyozit, peritonit, postoperatif endoftalmit, kateter ilişkili infeksiyonlar bildirilmiştir. Ryan ve Adley tarafından yayınlanmış olan çalışmada S.paucimobilis'in etken olarak bildirildiği makaleler değerlendirilmiştir (6).Toplam 240 olguda kolonizasyon ve infeksiyon durumu değerlendirildiğinde 52 olguda 55 infeksiyon odağı saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bakteriyemi/sepsis ve peritonit başlıca görülen klinik formlar olarak dikkati çekmektedir. Olgumuza benzer şekilde bakteriyemi/sepsis saptanmıştır. Olguların %46'sında infeksiyonun hastane kaynaklı olduğu, %50 olguda ise kaynağın açıklanamadığı belirtilmiştir. S.paucimobilis sıklıkla immunsupresyon, malignite, diyabet gibi ek hastalığı olan kişilerde olabileceği gibi sağlıklı kişilerde de görülebilmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada S.paucimobilis'in neden olduğu 16 bakteriyemi olgusu değerlendirilmiş ve altta yatan hastalıklar olarak %57.1 olguda malignite, %40.5 olguda immünosüpresif tedavi varlığı ve %11.9 olguda diyabet saptanmıştır. Olgumuz 3 kere Allogeneik KİT olan ağır immunsuprese bir hastadı idi ve üreme kan kültüründe görülmüştür. S.paucimobilis tetrasiklin, kloramfenikol, kotrimoksazol, karbapenem ve aminoglikozitlere genellikle duyarlıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerle kinolonlara duyarlılığı ise değişkendir. Hastanemizde izole edilen kökenin aminoglikozidlere, kinolonlara, karbapenemlere ve sefepime duyarlı,kolistine dirençli olduğu görülmüştür. Olgumuz aminoglikozid ve tygacylin tedavisi altında sepsisten çıkmıştır.S.paucimobilis'in toplum ve hastane kaynaklı nadir bir infeksiyon etkeni olduğu, uygun tedavi seçenekleri için duyarlılık paterninin mutlaka çalışılması gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Sphingomonas paucimobilis,nadir enfeksiyon kaynağı

Kaynaklar

1. Bulut C, Yetkin MA, Koruk ST, Erdinç FS, KarakoçEA: Nadir bir hastane kaynaklı bakteriyemi etkeni, Mikrobiyol Bült 2008;42(4):685-8.
2. Kuo IC, Lu PL, Lin WR et al: Sphingomonas paucimobilis bacteraemia and septic arthritis in a diabetic patient presenting with septic pulmonary emboli, J Med Microbiol 2009;58(9):1259-63.
3. Lin JN, Lai CH, Chen YH et al: Sphingomonas paucimobilis bacteremia in humans: 16 case reports and a literature review, J Microbiol Immunol Infect 2010;43(1):35-42.
4. Yabuuchi E, Yano I, Oyaizu H, Hashimoto Y, Ezaki T, Yamamoto H: Proposals of Sphingomonas paucimobilis gen. nov. and comb. nov., Sphingomonas parapaucimobilis sp. nov., Sphingomonas yanoikuyae sp. nov., Sphingomonas adhaesiva sp. nov.,Sphingomonas capsulata comb. nov., and two genospecies of the genus Sphingomonas,Microbiol Immunol 1990;34(2):99-119
5. Takeuchi M, Kawai F, Shimada Y, Yokota A:Taxonomic study of polyethylene glycol-utilizing bacteria: emended description of the genus Sphingomonas and new descriptions of Sphingomonas macrogoltabidus sp. nov.,Sphingomonas sanguis sp. nov. and Sphingomonas terrae sp. nov., Syst Appl Microbiol 1993;16:227-38.
6. Ryan MP, Adley CC: Sphingomonas paucimobilis:a persistent Gram-negative nosocomial infectious organism, J Hosp Infect 2010;75(3):153-7.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-044 Referans Numarası: 227

COVID19 PANDEMİSİNDE İLERİ EVRE, YÜKSEK RİSKLİ LENFOMA HASTALARIMIZDA İLK SIRA TEDAVİDE BRENTUKSİMAB VEDOTİN DENEYİMİMİZ

Nermin Keni Begendi[1], Fatoş Dilan Atilla[1], Mustafa Duran[1], Mustafa Erol[2]

[1]S.b.ü Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü
[2]S.b.ü Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

Diğer virüs enfeksiyonlarından farklı olarak COVID19 'un gürültülü seyri ve artmış mortalitesi dikkat çekici olup, dünya genelinde virüs ile mücadele kapsamında immunplazma ve birçok tedavi seçeneğinin araştırılma ve kullanılma ihtiyacını doğurmuştur. COVID19 enfeksiyonunun hem doğal immünite, hem de adaptif spesifik immünite üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Hematolojik maligniteli hastalarda COVID hastalığının seyri net olarak bilinmemekle birlikte, bu hasta grubunda daha ağır klinik seyir dikkati çekmektedir. COVID19 pandemisi sürecinde hematolojik maligniteli hastaların tedavi yönetimini modifiye etme gerekliliği ortaya çıkmıştır. Standart olarak uygulanan yoğun kemoterapi rejimlerinden bu dönemde uzak durulması yaklaşımı birçok konsensüs tarafından kabul görmüştür. Komorbiditelerin eşlik ettiği malign hastalarda daha dikkatli olunmalı, kemoterapi rejimleri akciğere toksik olan ilaçlardan uzak durularak, daha az yoğunluklu protokollerden oluşmalıdır. Pandemi sürecinde bulaş riskini azaltmak amacıyla, hastane vizit ve yatışlarının minimuma indirilmesi amaçlanmış olup, malign hastaların daha çok ayaktan tedavi rejimleri ile takibi uygun görülmüştür. Sunumda; COVID pandemi sürecinde merkezimizde lenfoma tanısı konulan ileri evre, yüksek riskli 3 hastada ilk sıra tedavide brentuksimab deneyimimiz anlatılacaktır. Vakalar: Vaka1: 27yaş K, N.R Nisan 2020'de inguinal LN eksizyonu; Nodüler sklerozan HL, evre4, IPI skoru: 4 saptanan olguya standart olarak ABVD başlandı. Pandemi sürecinde bleomisinin akciğer toksisitesi göz önünde bulundurularak daha az toksik ve etkin olan brentuksimab vedotin ile kombine tedavi planlandı, bakanlıktan onay alınarak 1.Kür 2. uygulamasından başlanarak brentuksimab 1,2 mg/kg/gün dozunda 15 günde bir şeklinde verildi (AAVD rejimi uygulandı). 2 kür sonrası interim PET/BT de tama yakın yanıt gözlenen olgunun tedavisine devam edildi. 5.kürü biten hastanın şikayetleri tama yakın kaybolmuş olup tedavisi devam etmektedir. Vaka2: 36yaş E, S.Y Mayıs 2020' de servikal LN eksizyonu: mikst sellüler tip HL, evre4 ve yüksek riskli olan olguya pandemi sürecinde kılavuzlarda önerilen standart ABVD rejimi başlandı. İlk kürü sırasında bakanlıktan brektuksimab için onay alındı. Hastanın 2.Küründe bleomisin akciğer toksisitesi riski nedeni ile tedaviden çıkarılmış olup, yerine brentuksimab 1,2 mg/kg/gün, 15 günde bir olarak verildi. 3.Kür sonrası PET/BT de tam metabolik yanıt gözlenen olgunun brektuksimab içeren kombinasyon tedavisi (AAVD) devam etmektedir. Vaka3: 55yaş E, H.K Haziran 2020' de servikal konglemere LN'dan eksizyonel bx: ALK negatif, CD30(+), Anaplastik periferik T hücreli lenfoma, evre4, IPI skoru yüksek, kötü prognostik belirteçleri olan hastaya pandemi sürecinde yüksek riskli hastalık göz önünde bulundurularak CHOP+ etopozid kombine tedavisi başlandı. Kürü devam ederken bakanlıktan ilk sırada brentuksimab tedavisi için onay alındı. İkinci ve üçüncü kürlerinde 3 haftada bir verilen CHOP tedavisine brentuksimab 1,8mg/kg/gün dozunda eklendi. 24.08.2020'de çekilen PET/BT de tam metabolik yanıt gözlenen olguda periferik nöropati yan etkisi nedeni ile kalan kürlerinde brentuksimaba 1,2 mg/kg/gün olarak azaltılmış dozda devam edilmesi planlandı.Tartışma: COVID pandemi sürecinde malign hematolojik hastalıkların tedavi ve takiplerinde hastalara daha az toksik, daha az yoğunluklu tedavi modaliteleri uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle HL'da bleomisinden uzak durulması amaçlanarak yerine daha az toksik ve etkin olan brentuksimab verilmesi uygun görülmüştür. Brentuksimab verilen olgularımızda yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiş olup çok ciddi advers olay gözlenmemiştir.COVID19 pandemisinde kemoterapi sürecindeki hastaların tedavisinde ajan ve doz seçiminin dikkatli yapılması gerekmektedir. Pandemi döneminde, ileri evre yüksek riskli HL ve CD30(+) periferik T hücreli lenfomaların tedavisinde ilk sırada brentuksimab vedotin ile kombine rejimler standart tedavi modalitesi olarak uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: COVID19 pandemisi, ileri evre lenfomalar, hodgkin lenfoma, brentuksimab vedotin

Kaynaklar

1. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer The Lancet Oncology March 2020, S1470-2045(20) 30149-2.
2. Willan J, King AJ, Jeffery K, Bienz N. Challenges for NHS hospitals during covıd-19 epidemic. BMJ. 2020;20(368):m1117.
3. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. BR J Haematol. 2020
4. Stefan K. Barta, Jerald Z. Gong, Pierluigi Porcu. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL Blood (2019);134 (26): 2339-2345.
5. Younes A, Connors JM, Park SI, Fanale M, O'Meara MM, Hunder NN, Huebner D, Ansell SM. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study. Lancet Oncol. 2013 Dec;14(13):1348-56. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70501-1.
6. Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Kara Kelly, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, and Jane Winter. AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, COVID-19 Resources, COVID-19 and Hodgkin Lymphoma. (Version 3.1; last updated August 4, 2020)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-046 Referans Numarası: 229

İKİ OLGU SEBEBİYLE HEMATOLOJİK KANSERLERİN AİLESEL GEÇİŞİNE BİR BAKIŞ

Volkan Baş, Sedanur Karaman Gülsaran, Ufuk Demirci, Elif Gülsüm Ümit, Hakkı Onur Kırkızlar, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Malign hastalıklar ailesel geçişi uzun yıllardır incelenmiş ve bazı hastalıklarda kesin kanıtlarla ortaya konmuştur. Genetik geçişi kanıtlanmış miras kanserlerde ilgili gen tüm etkilenen aile bireylerinde gösterilebilmekle birlikte, bazı hastalıkların aynı ailede ortaya çıkışının ortak çevresel faktörlere ve diğer genetik nedenlere bağlanmıştır. Tüm kanserlerin %5-10 kadarı miras hastalık olarak tanımlanabilmektedir, bazı kalıtsal mutasyonlar ile ailesel kanser sendromları tanımlanmıştır. En iyi tanımlanmış genetik geçişli olanları meme ve kolorektal kanser olmakla birlikte hematolojik kanserlerde de ailesel ilişki saptanmıştır. Biz de kliniğimizde izlemiş olduğumuz bir yıl arayla tanı almış annenin hodgkin dışı lenfoma ve oğlunun hodgkin lenfoma olduğu iki hastayı inceleyerek, hematolojik kanserlerin ailesel geçişine dikkat çekmek istedik.

Olgu Sunumu: 45 yaşında bayan hasta, 2015 yılında yüz sağ yanak üzerine gelişen ağrılı 3 *2 cm lik şişlik nedeniyle tetkik edilmiş. Bilgisayarlı tomografide sağ maksiller sinüsü tamamen dolduran, kemik yapıları destrükte eden, ağız boşluğu ve bukkal mukozaya ulaşan 6 cm boyutunda malign karakterli kitle tespit edilmiş. Plastik Cerrahi tarafından sert damağı da içerecek şekilde sağ maksillektomi yapılmış. Patoloji sonucu diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak sonuçlanan hasta Evre 2E olarak R- CHOP kemoterapisi başlandı. 3 kür tedavi sonrası PET-BT ile tama yakın metabolik yanıt sağlanan hastaya toplam 8 kür kemoterapi verildi ve remisyonda olarak izlenmeye devam etmektedir.

Yukarıda bahsedilen hastanın oğlu, 19 yaşında, 2016 yılında tesadüfi saptanan nötrofilik lökositoz ve eozinofili nedenli başvurdu. Diyaframın her iki tarafında lenf nodları, akciğerde nodüler FDG alan tutan nodüler alanlar ile hepatosplenomegali tespit edildi. Tetkiklerinde E.vermicularis tespit edilen hastaya albendazol tedavisi düzenlenmiş. Servikal lenf nodu biyopsisi mikst selüler hodgkin lenfoma olarak raporlanan, evre 3ES hastaya 8 kür R-CHOP kemoterapisi verildi, tam yanıtlı olarak değerlendirilerek takip edildi. Takibinde 2020 yılı Ocak ayında yeni gelişen servikal lenf nodları olması üzerine yapılan biyopside, zayıf PAX 5 ekspresyonu ile kuvvetli CD30 ve EBER pozitifliği saptandı. Evre 3S hastalık izlenen hastaya 2 kür kurtarıcı tedavi verildikten sonra tam yanıtlı olarak değerlendirilerek otolog kök hücre yapılmak üzere nakil merkezine yönlendirildi.

Tartışma: 2019 yılında İsveç sağlık kayıtlarından 57 yıllık bir dönemde hematolojik kanser tanısı alan 153.115 hastanın incelemesinde %4.1 ailesel ilişki saptanmıştır. Ailedeki tanının bir diğer akrabada ortaya çıkma riski; en yüksek mikst selüler hodgkin lenfomada saptanmıştır. Ailede hematolojik hastalık varlığında başka aile üyesinde ortaya çıkabilecek tüm hematolojik hastalıklar için rölatif risk %4.3 tespit edilmiş olup, en yüksek oranda ise KLL ve NHL"de bildirilmiştir. KML, miyelfibroz ve t hücreli lenfomalarda risk arttığına dair kanıt bulunmamış. 45 yaş altı, aynı cinsiyet kardeşlerde riskin en yüksek olduğu tespit edilmiş. Ailesel lenfomalarda ortak HLA-1 sınıfına ait genlerin kümelendiği gösterilmiştir. Bunun yanında sitokrom p450 enzim sistemi ve glutatyon S-transferaz sisteminin akrabalar arasında benzer olmasının; maruziyete bağlı kimyasal detoksifaksyon etkisi ile ailesel artışa katkı sağlayabileceği öne sürülmüştür. İmmün yetmezlik sendromları ve otoimmün hastalıklar gibi ailesel eğilim

gösteren hastalık gruplarının varlığında da malignitelerin ve hematolojik hastalıkların akraba gruplarında artış gösterdiği kanıtlanmıştır.Tüm bu kanıtlar ışığında, ailesel hematolojik kanserlerin daha yakından incelenmesi ile sporadik hastalarda saptanamayan genlerin ve yolakların aydınlatılmasına imkan oluşabilir. Ayrıca yeni moleküler belirteçler ve terapötik hedefler için de bilgi sağlanabilir. Yeni nesil dizileme gibi yöntemler ile ailesel hastalıklardaki genetik anormallikler hakkında önümüzdeki yıllarda daha çok bilgi sahibi olmak mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: lenfoma, ailesel kanser, genetik hastalıklar

Kaynaklar

1. Sud A, Chattopadhyay S, Thomsen H, et al. Analysis of 153,115 patients with hematological malignancies refines the spectrum of familial risk. Blood. 2019 Aug 8
2. Rina Siddiqui, MD, Kenan Onel, MD, PhD, Flavia Facio, MS, and Kenneth Offit, MD.The Genetics of Familial Lymphomas.
3. James R. Cerhan, Susan L. Slager,Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, 2 Genetic Epidemiology and Risk Assessment Program, Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center, Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN
4.M Fallah, E Kharazmi, E Pukkala, S Tretli, JH Olsen, L Tryggvadottir, K Sundquist,K. Hemminki.Familial risk of non-Hodgkin lymphoma by sex, relationship, age at diagnosis and histology: a joint study from five Nordic countries

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-047 Referans Numarası: 118

TEDAVİYE DİRENÇLİ EVANS SENDROMU İLE BİRLİKTE FAKTÖR 12 EKSİKLİĞİ OLAN OLGU SUNUMU

Emel İşleyen, Funda Ceran, Ahmet Kürşad Güneş, Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Evans sendromu (ES), "sıcak" otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni ve/veya otoimmün nötropeni ile karakterize nadir bir hastalıktır. Bu sendromda, antikorlar ve / veya kompleman, eritrosit zarlarının parçalanmasına neden olarak ilerleyici eritrosit hasarına ve hemolitik anemiye yol açar. Antiplatelet otoantikorların aynı anda üretilmesi nedeni ile hastalarda trombosit sayısında azalma gözlenir. ES başlangıçta klinik değişkenlik gösteren heterojen bir kronik hastalık olup tipik seyri spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile karakterizedir.Hageman faktörü (faktör XII), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile ölçülen intrinsik pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunda rol alır. Faktör XII eksikliğinin kendi başına kanama komplikasyonlarına neden olduğu bilinmemektedir, daha çok paradoksal ölümcül tromboembolik komplikasyonlarla ilişkilidir. Biz bu vaka sunumunda, faktör 12 eksikliği tanısı olan ve tedaviye dirençli relaps ES olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu: 34 yaşında kadın hasta Nisan 2020'de acil servise baş ağrısı ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Başvuru anında konjunktivalar ikterik, cilt ileri derecede soluk ve hasta halsiz görünümdeydi. Özgeçmişinde ES, faktör 12 eksikliği ve splenektomi öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde alt ekstremitelerde peteşi saptandı, karaciğer ve dalak palpe edilemedi. Hastanın bakılan tetkiklerinde Hb: 3,2 g/dl, trombosit: 13000 idi. Kan biyokimyasında total bilirubin 4,7mg/dl, direkt bilirubin 0,6mg/dl, LDH 2333 U/L olup diğer parametreler normaldi. Tam idrar tetkikinde Hb 3+,eritrosit 38 idi. Sedimentasyon 6 mm/saat, retikülosit 4,53%bulundu. Direkt ve indirekt Coombs (+) idi. TORCH grubu antikorları, monotest, viral hepatit belirleyicileri negatifti. Faktör 12 düzeyi %3, antinükleer antikor 1/100 ve antiDNA (-) idi. Kan haptoglobulin düzeyi 0,5 saptandı. Hastanın öyküsü incelendiğinde 2005 yılında ES ve faktör 12 eksikliği tanısı aldığı ve ES nedeni ile steroid, 2009 steroide yanıtsız relaps nedeni ile splenektomi yapıldığı, 2011 yılında relaps ES tanısı ile steroid, 2017 yılında 3. relaps nedeni ile steroid, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve rituximab tedavisi uygulandığı görüldü. 3 yıldır remisyonda izlenen hastaya mevcut labaratuar değerlerine yol açacak ikincil nedenlerin dışlanması sonrası relaps ES tanısı ile 1 mg/kg dozunda metilprednizolon, 5 gün IVIG tedavisi ve folik asit tedavisi verilmesine rağmen anemi, trombositopenisi devam etmesi üzerine plazmaferez tedavisi başlandı. Faktör 12 eksikliği eşlik eden hastada plazmaferez sonrası kanama veya tromboz gözlenmedi. Ancak plazmaferez yanıtsız olması nedeni ile haftalık Rituximab tedavisi başlandı. Hemodinamisi, anemi ve trombositopenisi düzelen hastanın 2 ay sonra poliklinik kontrolünde Hb:12,5 WBC:5890, trombosit:473000, indirekt coombs +2, direkt coombs +4 saptandı.

Tartışma ve Sonuç: ES çocuk ve yetişkinlerde görülebilen, genellikle kronik seyreden hala patofizyolojisi tam aydınlatılamayan, otoimmün bir hastalıktır.Klinik fenotip, hemoliz (ateş, solukluk, sarılık, uyuşukluk) ve trombositopeniye (peteşi, morarma ve mukokutanöz kanama) bağlı semptomları içerir. Fizik muayenede, lenfadenopati, hepatomegali ve / veya splenomegali saptanabilir. Bu belirtiler kronik veya aralıklı olabilir ve akut alevlenmeler sırasında ortaya çıkabilirHem birincil hem de ikincil ES olgularında, tanı sonrası ilk yıl içinde %30'luk bir ölüm oranı vardır ve en az beş yıla kadar bu oran ikiye katlanır. Yeni tanı ya da alevlenme ile gelen hastalarda ilk tedavi 1-2 mg/kg prednisondur. Steroid yanıtsız hastalarda IVIG tedavisi başlanır. Kortikosteroidlere ve IVIG'e dirençli hastalar, monoklonal antikorlar (rituximab), siklosporin ile splenektomi gibi gelişmiş tedavilere ihtiyaç duyabilir. Evans sendromu ve faktör 12 eksikliği olan bizim vakamız da steroid, IVIG, plazmaferez dirençli olup, hastada rituximab ile remisyon elde edildi.

Anahtar kelimeler: Evans Sendromu, Faktör 12 eksikliği

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-048 Referans Numarası: 231

PANSİTOPENİ VE DERMAL TROMBOZ İLE PRESENTE OLAN COVID-19 OLGUSU

Tayfun Elibol, Şeyma Maraşlı, Büşra Güleç, Emrah Kılıçaslan, Işıl Erdoğan Özünal, Erman Öztürk

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH), hemolitik anemi, aplastik anemi, trombozlarla seyreden klonal bir kök hücre hastalığıdır. COVID-19 infeksiyonu, pnömoni, makrofaj hiperaktivasyonu ve tromboz ile karakterizedir. Lenfopeni, trombositopeni, lökositoz sık görülen hematolojik bulgulardır. COVID-19 ilişkili hematolojik bulgular ve kemik iliği bulguları net olarak bilinmemektedir. Aplastik anemi, dermal ven trombozu ve COVID-19 enfeksiyonu ile başvuran PNH olgusu sunacağız.

Olgu: 73 yaşında kadın hasta, nefes darlığı ile acil servise başvuruyor. Hepatosplenomegali ve LAP saptanmıyor. Vücudunda multiple cilt lezyonları mevcut. Hemogramında Wbc 3.4 x 10^3 / µL, Hb 2.5 g/dl, Plt 14 x 10^3 / µL, #Neut: 130 x 103 / µL düzeltilmiş retikülosit %0.36 izlendi. Periferik yaymasında immatür eritrosit öncüller haricinde atipik hücre izlenmedi. Toraks BT'sinde her iki akciğer parankiminde diffüz interstisyel konsolidasyon alanları izlendi. PCR testi (+) çıkması üzerine COVID-19 tanısı konuldu. Hastaya doksisiklin ve Lopinavir/Ritonavir uygulandı; hastada ciddi pnömoni tablosu gelişmedi. Pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisinde %10 selülarite saptandı. Hastaya "Çok Şiddetli Aplastik Anemi" tanısı konuldu. Akım sitometri ile yapılan FLAER testinde granülositlerde %10, monositlerde %30 PNH klonu saptandı. Dermatoloji konsültasyonunda hastada yüzeyel venöz oklüzyon düşünüldü. Hastaya Enoksaparin 2x100 U/kg ve Eculizumab başlandı. Aplastik anemisi için SARS-COV-2 PCR negatif olduktan sonra hastaya siklosporin + eltrombopag tedavisi eklendi ve hasta taburcu edildi.

Tartışma: Viral enfeksiyonlara sekonder aplastik anemi özellikle hepatotrop virüslere ve HIV'e bağlı olarak görülebilir. Olgu bilinen aplastik anemi ve COVID-19 birlikteliği olan ilk olgudur. Önceki testlerinde sitopenileri olmayan hastada aplastik aneminin COVID-19 enfeksiyonuna sekonder tetiklenmiş olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 ile karakterize infeksiyon ve immün hiperaktiviteyle görülen şiddetli pnömoni komplikasyonu bu hastada gözlenmemiştir. Trombofilik tablo oluşturan her iki hastalığın beraberliğinde trombositopeniye karşın nadir görülen deri nekrozları görülmüştür ve antikoagüle edilmiştir. COVID-19 hastalarında artmış kompleman aktivitesi nedeniyle Eculizumab tedavisi uygulanma alanı bulabilmektedir. PNH tanısı olan COVID-19 infeksiyonunda Eculizumab tedavisi alternatifler arasında değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: COVID, PNH, Aplastik Anemi, Dermal Tromboz

Resim 1. Önkolda dermal ven trombozu

Resim 2. Kübital bölgede dermal ven trombozu

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-049 Referans Numarası: 120

NADİR KANAMA BOZUKLUKLARINDA ISTH-BAT KANAMA SKORUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Melda Özkan, Selim Sayın, Murat Yıldırım, Tuba Bulduk, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Giriş: Nadir kanama bozukluklarında kanama sıklığı ile ciddiyeti, hastalık ve aynı hastalık olsa bile hastaya göre de oldukça değişken seyredebilmektedir. Kanama semptomlarının varlığı ve ciddiyetinin klinik değerlendirmesinin zorluğu ve objektif olmaması nedeni ile bir dizi kanama skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ancak bu skorlama sistemlerinin bir çoğu daha sık görülen kanama diyatezleri için hazırlanmıştır. International Society for Thrombosis and Hemostasis-Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) 2010 yılında geliştirilen bir kanama skorlama aracıdır. Nadir kanama bozukluklarındaki kanamaların değerlendirilmesi amacıyla polikliniğimizde takip edilen ve nadir görülen kanama bozukluğu tanısına sahip hastalara ISTH-BAT uygulanmıştır.

Metod: Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde 2013-2016 yılları arasında takip edilen 18 yaş üstü, 14 FVII eksikliği, 12 vWH, 4 FXI eksikliği, 3 FXIII eksikliği, 2 FX eksikliği, 2 Glanzman, 2 hipofibrinojenemi, 1 afibrinojenemi, 1 FV eksikliği, 1 Bernard Solier, 1 FV ve kombine F VIIII eksikliği olan toplam 43 hastaya poliklinik başvurusu esnasında ISTH-BAT kanama skorlama aracı uygulanmıştır. Testin uygulama süresi ortalama 12 dakika bulunmuştur. Erkek hastalarda ≥4, kadın hastalarda ≥6 kanama skoru anlamlı kabul edilmektedir. Tüm vakalar değerlendirildiğinde 17 (%39.5) hastada ISTH-BAT pozitif saptandı. Pozitif saptanan hastaların ortalama ISTH-BAT skoru 5.9 bulundu. FVII eksikliği olan 14 hastanın sadece birinde (%7.1) IST-BAT skoru pozitif saptanmış olup INR değeri ve faktör düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır. vWH olan 12 hastanın 6'sında (%50.0) ISTH-BAT pozitif saptanmış olup faktör düzeyinden bağımsızdır. FXIII eksikliği olan hastaların hepsinde ISTH-BAT pozitif iken FXI eksikliği olanların sadece birinde (%25.0) pozitif saptanmıştır.

Tartışma ve sonuç: Nadir kanama bozuklukları tüm herediter kanama bozukluklarının %3-5'ini oluşturmaktadır ve insidansları 1/500.000-2 milyon arasında değişmektedir. Mukokutanöz ve cerrahi ilişkili kanamalar hastaların %20'sinde görülmektedir ancak post-travmatik hemartroz ve hematomlar FVII ve FX eksikliklerinde nadiren gerçekleşmektedir. ISTH-BAT, erişkin ve çocuk hastalarda kullanılabilen 14 farklı kanama semptomunun sorgulanarak 0 ila 4 arası puanlandırıldığı bir kanama skorlamasıdır. Henüz tanı konmamış nadir kanama bozukluklarında ISTH-BAT kanama skorunun anlamlı olduğuna dair çalışmalar bulunurken vWH ve trombosit fonksiyon bozukluğu olanlarda anlamlı iken nadir kanama bozukluklarından normal popülasyon ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda ISTH-BAT'ın nadir kanama bozukluğu olan hastaların kanama riskini belirlemeye katkısı ve laboratuvar ile korelasyonu değerlendirildiğinde anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Ancak etkin bir değerlendirme için hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nadir kanama bozuklukları, ISTH-BAT, Kanama skorlama araçları

Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-050 Referans Numarası: 232

KML OLGULARINDA PH KROMOZOMUNA EK KROMOZOMAL ANOMALİLER VE VARYANT T(9;22); TEK MERKEZ DENEYİMİ

Beyhan Durak Aras[1], Sevgi Işık[1], Eren Gündüz[2], Mert Burak Raşan[1], Gülçin Günden[1], Oğuz Çilingir[1], Ebru Erzurumluoğlu Gökalp[1], Sevilhan Artan[1], Olga Meltem Akay[3]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ad.
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd
[3]Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd.

Philadelphia kromozomu kronik miyelositik löseminin (KML) gelişmesinde esas rolü oynayan biyomarker olarak bilinmektedir. Philadelphia (Ph) kromozomu KML hastalarının %90'ında görülmekte ve imatinibe olumlu tanıt vermesi nedeniyle iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bazı KML hastalarında ise klasik Ph kromozomuna ek kromozomal anomalilerin (EKA) görüldüğü (ekstra Ph kromozomu, trizomi 8, trizomi 19, -Y ve izokromozom 17q (p53 kaybı) veya 20 gibi) hatta varyant t(9;22) saptandığı bildirilmiştir. Bu EKA ya da varyant t(9;22)'lerin KML hastalarında prognoza olan etkisi değerlendirilmiş ve bazı anomalilerin kötü prognoza sebep olabileceğine yönelik veriler elde edilmiştir. Kötü prognoza sebep olan EKA'lar majör yolak anomalileri (MYA), diğerleri ise minör yolak anomaliler (mya) olarak sınıflandırılmaktadır.

Biz de ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda sitogenetik ve FISH analizleri yapılan KML olgularında gözlenen varyant t(9,22) ve EKA saptama oranını araştırmayı amaçlayarak, 2009-2019 yılları arasındaki KML tanılı hastalara ait raporları inceledik.

Raporlarına ulaşılan 452 KML hastasında varyant t(9;22) veya EKA bulunan 36 (%8) hasta tespit edildi. Bu 36 olgudan %33'ünün MYA'ya sahip olduğu belirlendi. En sık gözlenen ek anomalinin 6 olgu ile (%17) ile ilave Philadelphia kromozomu olduğu gözlendi. Ayrıca olgularımızın 4 tanesinde (%11) trizomi 8, 3 tanesinde (%8) Y kromozomu kaybı, 1 hastamızda trizomi 9, 1 hastamızda 9q34 delesyonu, 1 hastamızda ph negatif klonda 6. kromozomun trizomisi saptandı. Bunlara ek olarak, FISH yöntemi ile 22 olguda (%61) varyant t(9;22)'yi işaret eden sinyal paternleri gözlendi. Ancak bu 22 olgudan 3'ünde konvansiyonel sitogenetik analiz ile varyant

t(9;22) tanımlandı. Olgularımıza ait ulaşabildiğimiz tedavi yanıtları ise tablo 1'de yer almaktadır.

Olgularımızda saptadığımız EKA'ların litatürde en sık saptanan aberasyonlar olduğu ve saptanma oranlarının literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Yine MYA ve mya saptama oranlarının da literatürde belirtilen oranlar ile uyum gösterdiği saptanmıştır. Olgularımıza ait tedavi yanıtlarına ulaşabildiğimiz bilgiler doğrultusunda MYA saptanan olgu grubumuzun çoğunda moleküler yanıt alındığı gözlenmiştir. Philadelphia negatif klonda sitogenetik aberasyonlara sahip hastamızda ise moleküler yanıt sağlanamamasına rağmen, literatürde Philadelphia negatif klonda saptanan anomalilerin tedavi sonrası gelişen ve hücrelerin proliferasyonunu etkileyen klonal aberasyonlar olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla hastalarda majör moleküler yanıtın sağlandığı bildirilmektedir. Literatürde varyant t(9;22)'lerin tedavi yanıtını etkilemediği yazılmakta, ancak bizim varyant t(9;22) saptanan olgularımızın 2/3'sinde moleküler yanıt olduğu görülmektedir. Tedavi yanıtı alınamayan 1 olgumuzun prognozonu diğer FISH ve sitogenetik ile saptanamayan başka genetik anomalilerin etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Anabilim dalımızda FISH ve sitogenetik analizleri yapılan KML olgu grubunda saptanan EKA'ların ve varyant t(9;22)'lerin saptanma oranları literatür ile uyum gösterirken, prognostik etkileri hakkında klinik bilgilerine ulaşılan olgu sayısının az olması sebebiyle kesin bir sonuca varılamamıştır. Ayrıca sitogenetik analizleri başarısız sonuçlanan KML olgu sayısının yüksek olmasının EKA ve varyant t(9;22) saptama oranımızı etkilediği düşünülmüştür. Sonuç olarak KML'de saptanan EKA'lara ve özellikle varyant translokasyonlara ait literatürde sınırlı bilgi olması, prognostik etkilerinin ortaya net konulmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle konunun aydınlatılması ve prognozun yorumlanması için daha fazla olguya ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuç olarak bu anomalilerin saptanması için konvansiyonel sitogenetik analizlerin hala altın standart olduğu da görülmektedir.

Anahtar kelimeler: KML, t(9;22), Sitogenetik, FISH, Ph kromozomu

Tablo 1.

Olgu No	*Cinsiyet/ yaş*	*Konvansiyonel Sitogenetik Sonucu*	*FISH Sonucu*	*Moleküler Tedavi Yanıtı*	*Anomali tipi*
1	E/71	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[16]/46,XY[6]	%15.51 (2f/1k/1y) %6.93 (1f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
2	E/30	Başarısız	%78 (2f/1k/1y) %21 (1f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
3	E/?	Başarısız	%6 (2f/1k/1y) %5 (1f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
4	K/?	Başarısız	%32 (2f/1k/1y) %64 (1f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
5	E/30	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[5]	%66 (1f/1k/1y) %31 (2f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
6	K/59	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[16]/46,XX[2]	%14 (1f/1k/1y) %7 (2f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
7	E/?	Başarısız	%62 (2f/1k/1y) %34 (1f/2k/2y)	?	varyant t(9;22)?
8	E/51	Başarısız	%68 (1f/2k/2y) %29 (2f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
9	E/?	Başarısız	%62 (2f/1k/1y) %34 (1f/2k/2y)	?	varyant t(9;22)?
10	E/?	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[8]	%16 (1f/2k/2y) %81 (2f/1k/1y)	?	varyant t(9;22)?
11	E/?	Başarısız	%86.95 (1f/2k/2y)	?	varyant t(9;22)?
12	K/?	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[16]/ 47,sl,+mar[2]/46,XX[1]	?	?	mya
13	E/58	Başarısız	%79 (2f/2k/1y) (ABL1 trizomisi)	?	varyant t(9;22)?
14	E/76	Başarısız	%93.54 (1f/1k) BCR delesyonu	?	varyant t(9;22)?
15	K/36	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[5]	%98.5 (1f/1k/2y) (9q34 delesyonu)	?	varyant t(9;22)?
16	E/61	Başarısız	%99 (1f/1k/2y)	?	varyant t(9;22)?
17	E/?	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[22]	%98 (1f/2k/1y)	?	varyant t(9;22)?
18	E/?	Başarısız	%52 (2f/1k/1y) %46 (1f/2k/2y)	?	varyant t(9;22)?
19	E/42	46,XX, t(9;22)(q34;q11.2)[19]/ 47,sl,+der(22)t(9;22)[4]	%87 (2f/1k/1y) %10 (3f/1k/1y)	+	MYA
20	K/36	Başarısız	%95.78 (1f/2k/1y)	+	varyant t(9;22)?
21	E/32	Başarısız	%99.05 (3f/1k/1y)	+	MYA
22	E/?	47, XY, t(9;22) (q34;q11), +der(22) t(9;22)[5]	%8.33 (2f/1k/1y) %33.87 (3f/1k/1y)	-	MYA
23	K/37	46, XY, t(9;22) (q34;q11)[15]/47, sl, +9[6]	%97 (2f/2k/1y)	+	mya
24	K/73	47, XX, t(9;22) (q34;q31), +der(22) t(9;22)[20]	%40.27 (2f/1k/1y) %56.10 (3f/1k/1y)	+	MYA
25	E/35	46, XY, t(9;22)(q34;q11)[8]/47, sl, +8[2]/46, XY[10]	?	+	MYA
26	E/58	46, XY, t(9;22) (q34;q11) [18]/45, X, -Y, t(9;22)(q34;q11) [6]	%99 (2f/1k/1y)	+	mya
27	E/39	46, XY, t(9;22) (q34;q11) [10]/47, sl, +der (22)t(9;22)[2]/46, XY[10]	%18.69 (2f/1k/1y)	+	MYA
28	E/83	46,XY,t(9;22)(q34;q31) [4]/46,XY,t(5;9;22;7)(q31;q34;q11;q31) [2]/46,XY[14]	%99 (2f/1k/1y)	+	varyant t(9;22)
29	E/48	ilk tanı 47, XY, +6[8]/46, XY[12]			
		1. takip 47,XY,+8[2]/46,XY[4]	%12.44 trizomi 8 %3.84 (2F/1K/1Y)		
		2. takip 47, XY, +6[2]/46, XY[5]	%26.47 MYB (6q23) Tri %9.56 (2F/1K/1Y)	-	MYA
30	E/32	45 ,X, -Y, t(9;22) (q34;q31) [20]	%98.21 (2f/1k/1y) %98.13 Ykaybı	-	mya
31	E/69	46, XY [15]	%14 (1f/1k/1y) %8 9q34 delesyon	+	varyant t(9;22)?
32	E/55	46, XY, t(9;22) (q34;q11)[2]/46, X, -Y, +8, t(9;22)(q34;q11)[1]	%57 (2f/1k/1y) %11 tri8 %32 Y kaybı	+	MYA
33	E/42	46,XY,t(9;22;1)(q34;q11;p36.2?)[5]	%46 (1f/1k/1y)	-	varyant t(9;22)
34	E/41	47, XY, +8, t(9;22) (q34;q11)[8]	%81 trizomi 8 %58 (1f/1k/1y)	-	MYA
35	K/47	Başarısız	%99.5 (3f/1k/1y)	+	MYA
36	E/22	46, XY, t(9;22) (q34;q11)[2]/47, sl, +8[2]	%91 (2f/1k/1y)	+	MYA

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-051 Referans Numarası: 121

SANTRAL DİYABET İNSİPİTUS KLİNİĞİ İLE BİRLİKTE HODGKİN DIŞI LENFOMA: OLGU SUNUMU

Ayşegül Binboğa Çölbeyi, Emel İşleyen , Gülten Korkmaz, Funda Ceran , Simten Dağdaş, Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfomada tanıda yaklaşık %40 hastada ekstranodal tutulum gözlenir. Santral sisnir sitemi de en sık ekstranodal bölgeler içindedir. Hipofiz bezi tutulumu oldukça nadirdir. Bu endokrin organın tutulması hipopitüitarizme yol açabilir. Ön hipofizin lenfomatöz tutuluma bağlı santral diyabet insipitus, metastatik hastalığın ilk bulgusu olabilir. Burada lenfadenopati etiyolojisi araştırılırken diyabet insipitus kliniği ile başvuran ve merkezi sinir sistemi tutulumu olan Hodgkin dışı lenfomalı hasta sunulmuştur.

Vaka: Elli yedi yaşında erkek hasta boyunda bezelerde büyüme nedeni ile hastanemiz kulak burun boğaz kliniğine başvurmuş. Burada lenf bezi eksizyonu yapılan hasta patoloji sonucu beklenirken çok su içme ve çok idrara çıkma (10000 cc/24 saat) şikâyeti ile hastanemiz endokrinoloji bölümünce yatırılmış. Santral diyabet insipitus, santral hipotiroidi ve gonadotropin eksikliği saptanması üzerine diyabet insipitusuna yönelik desmopressin, hipotiroidisine yönelik L- tiroksin başlanmış. Hasta lenfoma tanısı ile kliniğimize devir alındı. Kemik iliği biyopsisinde de lenfoma tutulumu izlendi ve lenf bezi patolojisi ile beraber değerlendirildiğinde (CD20 ve bcl6 pozitif, CD30 ve CD15 negatif neoplastik hücreler izlendi) hasta T-hücreden zengin B-hücreli lenfoma kabul edildi. Evreleme amaçlı PET-CT (pozitron emisyon tomografisi) çekildi. PET-CT'de diafram altı ve üstü lenf bezlerine ek olarak beyinde çoklu odakta, dalakta, akciğerde ve kemiklerde yaygın tutulum saptandı. Kranial ve hipofiz manyetik rezonansta dural kalınlaşma ve kontrast tutulumu ile beraber hipofiz bezi ve çevresindeki meninklerde de tutulum saptandı. Ekstramedüller tutulumu da olan hastaya 6 kür R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, prednizolon) rejimi içinde 2 kür yüksek doz sistemik metotreksat planlandı. Hasta 3 kür R-CHOP ve 1 kür yüksek doz sistemik metotreksat tedavisini sorunsuz tamamladı. Hastanın tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Santral diyabet insipitus, lenfomalı hastalarda nadir görülen bir durumdur. Hastalarda diyabet insipitus varlığında hipofiz ve/veya hipotalamusu içine alan kafa tutulumunun akla gelmesi gerekir. Özellikle hipofiz manyetik rezonansta hem T1 hem T2 ağırlıklı görüntüleme düşük sinyal alınması ayırıcı tanısal değere sahiptir ve hipofiz tutulumunun lenfomatöz olduğunu gösterebilir. Bu hastalar santral sistemi geçişi yüksek ajanlarla tedavi edilmeli ve birinci tam remisyonda otolog kök hücre nakli açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: diyabet insipitus, lenfoma

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-052 Referans Numarası: 234

FUSARİUM SPP İLE SİNUPULMONER İNFEKSİYON: HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE İKİNCİ SIKLIKTA KÜF MANTARI İNFEKSİYONU

Özden Özlük[1], Beyza Oluk[1], Mustafa Murat Özbalak[1], Lale Soltanova[2], Damla Altunok[2], Ezgi Yılmaz[3], Çağla Keskin Sarıtaş[3], Levent Aydemir[4], Doğu Vurallı Bakkaloğlu[5], Sevgi Kalayoğlu Beşışık[1]

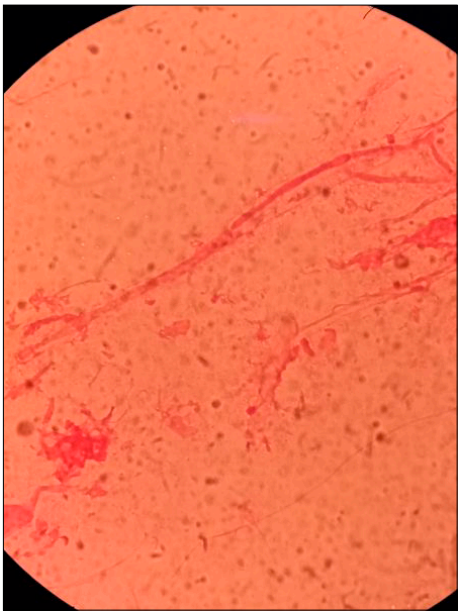
[1]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bilim Dalı
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad
[3]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Ad
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Ve Boğaz Hastalıkları Ad
[5]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Ad

Giriş: Fusarium türleri sıklıkla bitki enfeksiyonuna yol açan patojenlerdir. Dünyada toprak, hava, bitkilerde yaygındır. Yapı malzemeleri veya iç mekan ortamında büyüme özelliği vardır. Fusarium hifleri, Aspergillus hiflerine benzer. Filamentler dik veya dar açılıdır. Ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalarda yaygın enfeksiyona yol açan Aspergillus türleri sonrası 2.sıklıkta bildirilen küf mantarı enfeksiyon etkenidirler. Bir İtalya ekibi çalışmasında akut lösemilerde %0.06 sıklığında bildirilmiştir. Klinik, yabancı cisim kaynaklı, tek organ veya yaygın tutulum ile tanınır. Deri tutulumunu izleyerek akciğer ve sinüsler en sık tutulan organlardır. Burada akut miyeloid lösemi (AML) tedavisi seyrinde posakonazol profilaksisi altında sinupulmoner fungal infeksiyon kliniği ile Fusariozis saptanan bir olgu sunuldu.

Olgu: 31 yaşında bir erkek, uzamış ateş, boğaz ağrısı ve servikal bölgede lenf düğümü büyümesi ile değerlendirildi. Lökositoz (113 10^3/µl), ağır anemi (7,8 g/dL) ve trombositopeni (11 10^3/µl) ile ileri incelemeye alınan hastaya AML tanısı konuldu. Febril nötropeni protokolü doğrultusunda piperasillin+tazobaktam ve hidroksiüre ile sitoredüktif tedavi başlandı. Meropenem ile akut faz reaksiyonu ve ateşi kontrol altına alınan hastaya 3+7 tedavisi posakonazol profilaksisi ile başlandı. Santral venöz kateter kültür üremesine dayanarak tedaviye vankomisin eklendi. Kemoterapisinin 19.gününde ikili anti-bakteriyel tedavi altında yeniden ateş ve serum CRP yükselişi gözlenen hastada sinüs, toraks, karın BT ile görüntülendi. Çok ağır nötropenik olan hastada maksiller ve etmoit sinüste kalınlık artışı ve akciğerde nodüler oluşumlar tespit edildi. İnvaziv fungal infeksiyon, (IFI) ön tanısı ile anti-bakteriyel tedaviye lipozomal amfoterisin-B 5 mg/kg/gün eklendi. Endoskopik sinüs incelemesinde sağ orta konka anterioru ve o hizada medialde septum mukozası nekrotik izlendi. Doku örneğinde Gram ve KOH boyamasında 90 derece dallanan, septasız hifler görülmesi ile mukormukoz düşünülerek lipozomal Amfoterisin-B dozu 10 mg/kg dozuna yükseltildi. Tedavinin 3.gününde sinüs debridmanı yapıldı. Kemoterapisinin 36.gününde, antifungal tedavinin 19. gününde remisyon belirlendi. Konsolidasyon olarak yüksek doz ARA-C başlandı. Bu sırada sinüs doku kültüründe Fusarium Solanii (Amfoterisin B ve Vorikonazole duyarlı ve posakonazole dirençli) ürediği belirlendi. Lipozomal Amfoterisin-B dozu 5 mg/kg'a azaltıldı ve nefrotoksisite gelişmesi nedeni ile 53.gününde sonlandırıldı. Önce intravenöz olmak üzere vorikonazol tedavisi altında ikinci konsolidasyon tedavisi de tamamlanan hasta allogeneik kan kök hücre nakli için hazırlık programına alındı.

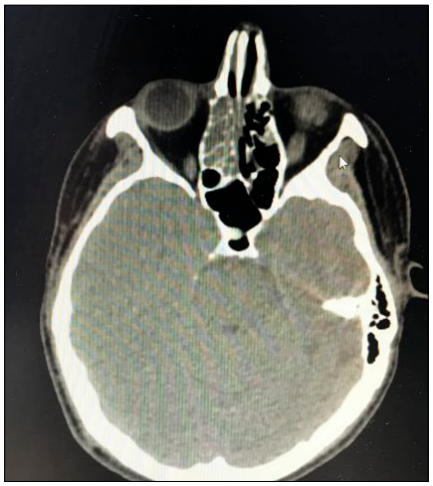
Sonuç: Yaygın fusariozis aspergilozisde olduğu gibi sinüs tulumu ve akciğerde nodüler ve/veya kaviter lezyonlara yol açar. Cerrahi debridman birlikte sistemik antifungal tedavi hastalığın kontrol altına alınmasını sağlar. Hastamızda risk faktörünün (nötropeni) tek olması ve remisyonla ortadan kalkması mortalite oranı çok yüksek olan Fusarioziste sağ kalım şansı sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: AML, akut myeloid lösemi, fusariozis, fungal enfeksiyon, hematolojik malignitelerde mantar enfeksiyonları, mantar enfeksiyonu, sinopulmoner fusariozis, fusarium, aml fusarium



Resim 1. Mikroskopik olarak Fusarium mantar hif görünümü

Resim 2. Kranial BT'de Fungal Sinüzit görünümü -2



Resim 3. Kranial BT'de Fungal Sinüzit görünümü -1

Resim 4. Akciğer BT'de fungal nodul -2

Resim 5. Akciğer BT'de fungal nodul -1

Resim 6. Debridman öncesinde fungal enfeksiyonun nazal kavitedeki görünümü

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-053 Referans Numarası: 123

ÇOK GEÇ TEKRARLAYAN HODGKİN LENFOMA VAKASI; NÜKS? İKİNCİ PRİMER? SEKONDER MALİGNİTE?

Tuba Bulduk, Melda Özkan, Selim Sayın, Büşra Akay Hacan, Alparslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Giriş: Hodgkin lenfomada (HL) oldukça yüksek oranda kür elde edilebilmesine rağmen, uzun yıllar geçtikten sonra bile hastalık tekrar ortaya çıkabilir. HL relapsı genellikle tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 5 yılda görülmekte olup, risk 3 yıldan sonra giderek azalmaktadır. Literatüre göre hastaların sadece %3-8'inde 5 yıldan sonra nüks görülmektedir (1). Literatürde bildirilen en geç nüks 29 yıl sonra olup (2) takiplerde bu sürelerin de dikkate alınması gerekir. Yıllar sonra karşımıza tekrar çıkan bu hastalığı nasıl tanımlamalıyız: nüks mü, ikinci primer mi, yoksa sekonder malignite mi? Bu tanımlamalar geri gelen hastalığın seyri konusunda yol gösterici olabilir mi? Paylaşacağımız vaka birden fazla nüks eden ve son nüksü ilk tanıdan 37 yıl sonra görülen; literatürde ilk tanı sonrası en geç nüksün izlendiği HL hastası olup yukarıdaki sorulara yanıt aramaya çalışacağız.

Vaka:57 yaşında erkek hasta ilk kez 20 yaşında iken klasik tip HL tanısı almış ve 8 kür CHOP tedavisi ile tam remisyon elde edilmiş. 24 yaşında ilk nüksü gerçekleşen hastaya 12 kür ABVD kemoterapisi verilmiş. 16 yıl

süren remisyon sonrası tekrar klasik HL nüksü saptanan hastaya kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanmış. 17 yıl sonra, sağ inguinal bölgede lenfadenopati ile birlikte 2 ayda 10 kilogram kayıp ile başvuran hastanın başvuru anında Hb:10,3 gr/dl, BK:3,8 x109/L, ANS:2,4 x109/L, ALS:400, Plt: 109 x109/L, sedimantasyon: 74mm/h, glukoz: 187 mg/dl, LDH:201/U, Kr: 1,11, direkt / total biluribin:0,87/2,1 mg/dl, alb:3,4 g/dl olup yapılan kemik iliği incelemesinde HL tutulumu saptanmamıştır. Sağ inguinal lenf nodu eksizyonu sonucu EBV (+) Klasik Tip HL, NOS olarak gelen hasta PET sonucuna göre Evre 2A olarak değerlendirilmiştir. Hastaya IGEV tedavisi başlanmış olup 2. kür sonrası kontrol PET'de rezidü hastalık saptanmamıştır. Hasta yüksek riskli kabul edilerek brentuksimab idamesi verilmiştir.

Tartışma: Tedaviye yüksek yanıt oranlarına rağmen HL nüksleri düşük prognoz ile ilişkilidir. OKHN sonrası hastaların %50'sinde nakilden sonraki 12 ay içinde hastalığın tekrar ettiği (3) göz önüne alınacak olursa nüksle-rin iyi analiz edilmesinin önemi daha ön plana çıkacaktır. HL'de çeşitli olumsuzluk faktörleri belirlenmiş olsa da çok geç relaps riskiyle ilişkilendirilmiş güvenilir prognostik faktörler bulunmamaktadır. Herman ve ark. nın araştırmasında çok geç relapslar; evre I hastalık ve nodüler sklerozan alt tipi ile ilişkili bulunurken (4) başka bir çalışmada çok geç relapsların erkek cinsiyet, B semptom varlığı ve mediastinel tutulum ile korele olduğu belirtilmiştir (5). Hastalık ilki ile aynı lokalizasyonda karşımıza çıkabileceği gibi çok farklı bir bölgeden de kaynaklanabilmekte; başlangıçtaki ile aynı histolojik alt tipte olabildiği gibi nüks anında farklı histolojiye de sahip olabildiği de görülmektedir. Gaudio ve ark.nın 532 HL hastasını değerlendirdiği çalışmada 5 yıldan sonraki relaps %3.5 olarak saptanmış ve ilginç bir şekilde bu hastaların tamamında tanı ve relaps anındaki histolojik tipin aynı olduğu görülmüştür (6). Bu nedenle çok geç relapsların primer tümörden köken alan gerçek bir nüks mü, başlangıçtaki hastalıkla ortak klonal özellikleri olan ikinci primer mi yoksa tamamen yeni bir kanser olarak mı değerlendirilmesi gerektiği belirsizliğini korumaktadır. Bizim vakamızda da 37 yıl sonra HL nüksü saptanmış olup literatürde ilk tanı sonrası en geç nüksün izlendiği vaka olması nedeniyle önem taşımaktadır ancak önceki nükslerine ait histolojik alt tipler ve görüntüleme yöntemlerine ulaşılamamış olması nedeniyle sorularımız netlik kazanmamıştır.

SONUÇ:Nüks HL tedavisinin bir ucunda yüksek doz kemoterapiyi takiben OKHN, diğer ucunda ise özellikle olumsuzluk faktörleri olmayan lokal nükslerde, standart doz kemoterapi ve tutulu alana radyoterapi seçeneği bulunduğundan; ciddi tedavi toksisitesi ve yüksek maliyetlerden kaçınmak amacıyla geç HL nükslerinin iyi analiz edilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, geç nüks

Kaynaklar

1)Gaudio F, Giordano A, Pavone V et al. Outcome of Very Late Relapse in Patients with Hodgkin's Lymphomas. Hindawi Publishing Corporation, Advances in Hematology Volume 2011, Article ID 707542

2) Hung, S. J., Jhung, J. W., & Anagnostou, A. A. (1988). Recurrence of Hodgkin's disease 29 years later. Cancer, 61(1), 186–188

3)Luca Castagna, Carmelo Carlo-Stella, Rita Mazza and Armando Santoro. Current Role of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. Mediterr J Hematol Infect Dis 2015;7

4)T. S. Herman, R. T. Hoppe, S. S. Donaldson, R. S. Cox, S. A. Rosenberg, and H. S. Kaplan, "Late relapse among patients treated for Hodgkin's disease," Annals of Internal Medicine, vol. 102, no. 3, pp. 292–297, 1985

5)S. Bodis, M. Henry-Amar, J. Bosq et al., "Late relapse in earlystage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols," Journal of Clinical Oncology, vol. 11, no. 2, pp. 225–232, 1993

6)Francesco Gaudio, Annamaria Giordano, Vincenzo Pavone, Tommasina Perrone, Paola Curci, Domenico Pastore, Mario Delia, Clara de' Risi, Alessandro Spina, Vincenzo Liso,and Giorgina Specchia. Outcome of Very Late Relapse in Patients with Hodgkin's Lymphomas. Advances in Hematology 2011, 1–6

■ Erişkin Akut Lösemiler

P-054 Referans Numarası: 124

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİDE ALL-TRANS RETİNOİK ASİT TEDAVİSİ İLE TETİKLENEN RETİNOİD DERMATİTİ VE GENİTAL ÜLSER

Ebru Kılıç Güneş, Melda Özkan, Tuba Bulduk, Selim Sayın, Meltem Aylı

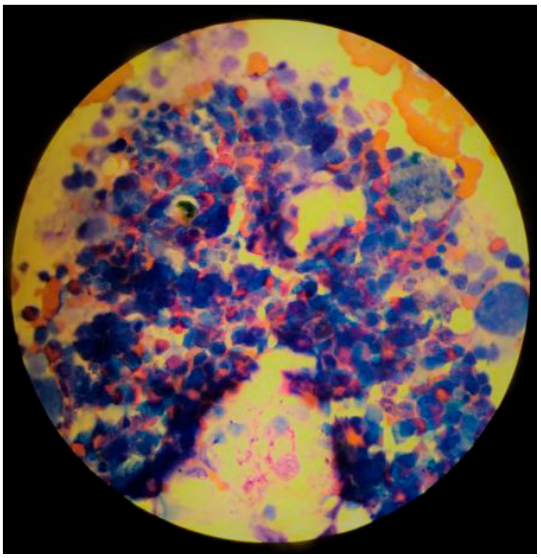
Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Amaç: Akut Promyelositik Lösemi (APL), t(15,17) ile karakterize tüm AML'lerin %10'unu oluşturan ve tedavisinde A vitamininin fizyolojik bir metaboliti olan ATRA'nın kullanıldığı bir AML alt grubudur. ATRA APL'li hastaların yaklaşık %90'nında tam remisyon sağlar. ATRA iyi tolere edilmesinin yanında ağız kuruluğu, kaşıntı, kemik ağrısı gibi sık görülebilen yan etkilere sahiptir. Cilt yan etkileri arasında ise kserozis, saç dökülmesi, eritem ve döküntü görülebilir. ATRA tedavisi ile indüklenen yaygın dermatit nedeni ile tedaviye ara verilen bir APL olgusu sunulmuştur.

Olgu: 32 yaşında kadın hasta Aralık 2019'da APL tanısı koyularak remisyon-indüksiyon tedavisi verilmek üzere Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümüne yatırıldı. Fizik muayenesinde patolojik bir bulgusu yoktu. Hastanın başvuru anında bisitopenisi mevcuttu. Wbc/nöt:0.9/0.6x103, Hgb:12 g/dl, Plt:130x103, APTT:22 sn, PT:14.6 sn, INR:1.2 fibrinojen:151mg/dl saptandı. Biyokimyasal parametrelerinde anlamlı patoloji yoktu. Hastaya ATRA (45 mg/m2)-ida indüksiyon tedavisi başlandı. Tedavinin 23.günde ciltte yaygın makülopapüler, kaşıntılı, deskuamasyon gösteren döküntüleri gelişti. Hastanın o dönemde nötropenik olması ve genel durumu nedeni ile cilt biyopsisi yapılamadı. Lokal steroid içeren tedavilerin yanı sıra intravenöz metilprednizolon ve anti-histaminik tedavisi uygulandı. Mevcut tablonun ATRA tedavisi ile ilişkilendirilmesi nedeni ile 14 gün tedaviye ara verildi. ATRA kesilmesi sonrası döküntüleri geriledi. ATRA tedavisine yakın takip ve antihistaminik eşliğinde tekrar başlandı. Döküntüleri tekrarlamadı. Tedavi sonrası bakılan kemik iliğinde eozinofil ve mast hücre artışı mevcuttu. Hastanın indüksiyon tedavisi sonrası konsolidasyon tedavilerinde de oral antihistaminik eşliğinde ATRA tedavisi verildi. İkinci ve 3. kür konsolidasyon tedavileri sırasında 11-12. günlerde genital ülser gelişti. ATRA tedavisini kesmeye ihtiyaç duyulmadan lokal tedavi ile geriledi.

Tartışma ve sonuç: Retinoid dermatiti ATRA kullanımını sınırlayan en önemli komplikasyonlardandır. Dermatit ve genital ülser gelişme mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak ATRA'nın mast hücrelerindeki Mas ile ilişkili G proteinine bağlı reseptör X2(MRGPRX2) aracılığıyla alerjik reaksiyona sebep olduğu düşünülmektedir. Hastamızın kontrol kemik iliğinde de artmış eozinofil ve mast hücrelerinin saptanması bunu desteklemektedir. Tedaviye devam edilirken genital ülser kontrol edilemiyorsa fournier gangrenini indüklememek için ATRA tedavisinin durdurulması gerekmektedir. Bu nedenle ATRA verilen hastaların ilaç ilişkili cilt reaksiyonları ve genital ülser gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut promyelositer lösemi, ALL-trans retinoik asit, Genital ülser, Dermatit



Resim 1. Remisyon-ind tedavisi sonrası bakılan kemik iliği aspirasyonunda eozinofil ve mast hücre artışı

Resim 2. Ciltte yaygın kserozis, deskuamasyon

Resim 3. Katlantı bölgelerinde eritem ve deskuamasyon

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-055 Referans Numarası: 237

HODGKİN LENFOMA HASTALIĞI'NDA BORDETELLA PERTUSSİS ENFEKSİYONU OLGUSU

Merve Gökçen Polat, Ayfer Gedük , Özgür Mehtap, Serkan Ünal, Sinan Mersin , Kemal Aygün, Emel Merve Yenihayat, Hayrunnisa Albayrak, Pınar Tarkun, Abdullah Hacıhanifioğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Boğmaca, iki haftadan uzun süren nonprodüktif öksürük nöbetleri ile seyreden çoğunlukla çocukluk çağında görülen akut solunum yolu enfeksiyonlarından biridir. Görülme sıklığı aşılama ile azalmış olsa da kazanılan bağışıklığın yaşam boyu sürmemesi ve immünitenin azalmasına bağlı olarak nadir de olsa erişkinlerde de görülmektedir.Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif bozukluğu olan hastalar da immünsüpresif olup enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.[1,2]

Olgu Sunumu: 67 yaşında erkek, 10 yıl önce evre 2A klasik hodgkin lenfoma tanısı almış. Üç yıl sonra nüks eden hasta remisyonda takip edilirken yedi yıl sonra kuru öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı, subfebril ateş şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Laboratuar tetkiklerinde pansitopenisi mevcuttu.Batın görüntülemesinde dalak 167 mm saptanması üzerine nüks lenfoma ön planda düşünülerek servisimize yatırıldı. Etyolojiye yönelik tetkiklerinde Toraks BT de trakea lümeninde 1,5 cm yumuşak doku dansitesi izlendi. Pnömonik infiltrasyon yoktu. Trakeadaki lezyon için bronkoskopi planlandı. Influenza, Coronavirus,Parainfluenza, Adenovirüs, Rinovirüs, Mikoplazma PCR sonuçları negatif iken Bordetella pertussis PCR testi ise pozitif olarak saptandı. Klaritromisin 2x500 mg başlandı. 10 gün sonra bakılan B. pertusis PCR testinin negatifleştiği izlendi. Trakeadaki lezyonun çekilen kontrol BT 'de kayboldu görüldü. Kaybolan lezyonun Bordetella pertussis' e bağlı Mukoid plak olabileceği düşünüldü. Hastanın takipte öksürüğü azalıp,enfeksiyon belirteçleri geriledi. Aksiller lenfadenopati eksizyonel biyopsisi yapıldı. İkinci kez klasik Hodgkin Lenfoma nüksü görüldü ve tedavisi planlandı.

Tartışma: Erişkinlerde boğmaca enfeksiyonu bulguları atipik olabilir ya da yalnızca inatçı öksürük yakınmaları ile ortaya çıkabilir. Ciddi sekonder bakteriyel enfeksiyonlara, ensefalopati gibi ölümcül komplikasyonlara neden olabilir. [1,3] Ülkemizde rutin olarak, 2007 yılından sonra Tdap (tetanoz, difteri, aselüler boğmaca) olarak 2. 4. 6. ve 16-18. aylarda 4 doz şeklinde boğmaca aşısı uygulanmaktadır. Boğmaca aşısının 10 yıldan sonra koruyuculuğunun kaybolduğu bilinmektedir. Bu nedenle Aşı Uygulamaları Danışma Kurulu'na (ACIP) göre > 65 yaş erişkinlerde de boğmaca aşısı önerilmektedir.[1,4,5] Ülkemizde henüz rutin olarak uygulanmamaktadır. Bu nedenle B. pertussis, immünsupresif ve yaşlı hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarında ayırıcı tanıda akla gelmeli ve rutin aşılama programına alınması konusunda değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: BORDETELLA PERTUSSİS, HODGKİN LENFOMA

Kaynaklar

1.ATALAR, Serhat, Uğur KOSTAKOĞLU, and Gürdal YILMAZ. "Boğmaca." Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları-Özel Konular 8.3 (2015): 6-14.

2. Güriş D, Strebel PM, Bardenheier B, BrennanM, Tachdjian R, Finch E, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States. Increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. Clin Infect Dis 1999;28(6):1230-71. Weston WM, Friedland LR, Wu X, Howe B.

3. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U,Mertsola J. Defining pertussis epidemiology, clinical, microbiologic and serologic perspectives, Pediatr Infect DisJ 2005;24(Suppl5):S25-34.

3.Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix®): results of two randomized trials. Vaccine 2012;30(9):1721-8.

5. Centers for Disease Control and Prevention.Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:468-70.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-056 Referans Numarası: 238

MİYELOM HASTALARINDA OSTEOPOROZ İLE PATOLOJİK KIRIK İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Senem Maral, Murat Albayrak, Berna Afacan Öztürk, Fatma Yılmaz, Abdulkerim Yıldız

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

Giriş: Miyelom ilişkili kemik hastalığı (MİKH), hem yeni kemik oluşumunda hem de kemik yıkımında ciddi bozulma nedeni ile anormal kemik yeniden şekillenmesine bir örnektir.(1,2)

Multiple miyelom(MM), iskeleti en sık tutan kanserdir ve hastaların %80'inden fazlasında izlenen kemik hastalığı ile en sık iskeleti tutan kanserdir (3,4). Mekanizması kesin olarak ortaya konmamakla birlikte, osteoklastların aracılık ettiği kemik yıkımını osteoblastik kemik oluşumundaki azalmanın ile şiddetlendirdiği bilinmektedir. MİKH; klinikte hiperkalsemi, ilerleyici osteolitik kemik hastalığı ilişkili şiddetli kemik ağrısı, osteoporoz, patolojik kırıklar ve omurilik sıkışması ile bulgu verebilir. Hastaların %25'inde ilk teşhis spontan kırıkla başvuru esnasında konulmaktadır. Miyelom tanısı ve hastalık progresyonu arasındaki süreçte hastaların %26'sında ilave kemik komplikasyonları görülmektedir (5).

Çalışmamızda kemik ağrısı kliniği ile başvuran, osteoporoz nedeni ile araştırılırken MM tanısı alan hastalarımızın klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini inceledik.

Materyal metod: Geriye dönük olarak Ankara Dıskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde, 2009-2020 yılları arasında yeni tanı MM ile takip edilen hastalar araştırılmıştır. Çalışmaya kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanan MM tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Tanı sırasında hastaların laboratuar parametrelerinden kalsiyum, 25-hidroksi vitamin D (25-OH D), parathormon, alkalen fosfataz düzeyleri, vücut kitle indeksi, kemik yoğunluğu ve patolojik kırık varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kemik yoğunluğu ölçümünde dual-energy X-ray absorbmetri (DEXA) kullanılmış, femur ile lumbal vertebra T ve Z skoru hesaplanmıştır. WHO tanı kriterlerine göre T skoru -2,5 SD ve altı osteoporoz, < -1 SD > -2.5 SD osteopeni olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması 67.42±1.40 olan 21 erkek ve 27 kadın toplamda 38 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 16 sında litik lezyon izlenmez iken, 22 tanesinde litik lezyon saptanmıştır. Tanı ve takip sırasında hastalarımızın 14 ünde(%37) patolojik kırık kliniği izlenmiştir. Patolojik kırık yaşayan hastaların incelemesinde femurda izlenen mineral kaybı ile ilişki saptanmazken, lumbal vertebra için istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p:0.16). Tablo 1 de yer almaktadır.

Tartışma: MİKH, miyelom hastalarında major morbidite nedenidir. Tedavi sürecinde kırık gelişen hastalarda ölüm oranı, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Kırık gelişiminin önlenmesi açısından seçili hastalarda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kemik mineral yoğunluğu, multiple miyelom, fraktür

Kaynaklar

1.Diamond T, Levy S, Day P, Barbagallo S, Manoharan A, Kwan YK. Biochemical, histomorphometric and densitometric changes in patients with multiple myeloma: effects of glucocorticoid therapy and disease activity. Br J Haematol 1997; 97: 641 – 648.

2. Giuliani N, Rizzoli V, Roodman GD. Multiple myeloma bone disease: pathophysiology of osteoblast inhibition. Blood 2006; 108: 3992 – 3996.

3. Mariotto A, Gigli A, Capocaccia R, Tavilla A, Clegg L, Depry M et al. Complete and limited duration cancer prevalence estimates. SEER Cancer Statistics Review, Bethesda, MD, 2002, pp 19.

4. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. Blood Cells Mol Dis 2004; 32: 290 – 292.

5. Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, Intorcia M, Giannopoulou C, Niepel D, et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. BMC Cancer 2020;20:170

Erişkin Akut Lösemiler

P-057 Referans Numarası: 240

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARIMIZDA VENETOKLAKS-AZASİTİDİN TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Soykan Biçim, Ahmet Sarıcı, İlhami Berber, Mehmet Ali Erkurt, Emin Kaya, İrfan Kuku

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniği

Giriş: Akut Miyeloid Lösemi (AML), erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir. Yoğun antilösemik tedaviyi uygulanamayan yaşlı ve/veya komorbiditeli hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu hasta popülasyonunda BCL-2 inhibitörü olan venetoklaks'ın hipometile edici ajanlarla (azasitidin, desitabin) birlikte kullanımı giderek artmaktadır.

Metot: Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniğinde venetoklaks tedavisi uygulanan AML hastalarında sonuçlar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya venetoklaks tedavisi alan toplam 6 erişkin AML hastası dâhil edildi. Hastalarımızda venetoklaks (400 mg/gün/4 hafta) tedavisi azasitidin (75 mg/m^2/gün/1 hafta) ile kombine olarak kullanılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 67 (53-80 yıl) olup 4'ü erkek 2'si ise kadın hastadan oluşmaktaydı. AML hastalarımızın tümü daha önce en az bir sıra (1-4 sıra tedavi) antilösemik tedavisi almıştı. Hastalarımızdan ikisine 3 kür, birine 2 kür ve üçüne de 1 kür venetoklaks - azasitidin tedavisi uygulandı. Venetoklaks - azasitidin tedavisi başlandıktan sonraki ortalama yaşam süresi hastalarımızda ortalama 3 ay (1-4 ay) olduğu tespit edildi. Hastalarımızın dördü enfeksiyonlar, ikisi ise primer hastalık sebebiyle kaybedilmiştir.

Tartışma: Yaşlı ve/veya komorbiditeli AML hastalarında tedavi seçenekleri azdır ve antilösemik tedavilere rağmen prognoz kötüdür. Ancak bu hasta popülasyonunda giderek kullanımı artan venetoklaks - hipometile edici ajan kombinasyon tedavileri umut vermektedir. Çalışmamızda venetoklaks - azasitidin kombinasyon tedavisine rağmen hastalarımızın tümü kısa süre içerisinde kayıp edildi. Bu durum sayımızın az olması yanında hastalarımızın tümünün nüks vakalarından oluşması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Bilindiği gibi son yıllarda özellikle birinci basamakta bu kombinasyon tedavileri ile yüz güldürücü sonuçlar artan sıklıkta raporlanmaktadır. Bulgularımızın kuvvetlenesi için geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: AML, Venetoclax, Azacitidine

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-058 Referans Numarası: 129

MERKEZİMİZDE AML VE MDS'DE SON BİR YILDAKİ DESİTABİN TEDAVİ SONUÇLARI

Ceren Dilan Aydın[1], Gular Novruzlu[1], Demet Kiper Ünal[2], Tuğba Çetintepe[2], Şerife Solmaz[2], Bahriye Payzın[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Abd
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

Amaç: Merkezimizde son 18 ayda desitabin tedavisi alan 60 yaş üstü MDS ve AML hastalarının klinik özellik ve prognozlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Ocak 2019-Temmuz 2020 tarihleri arasında sitopeni/sitopeniler nedeni ile çevresel kan yayması, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi (KİAB), akım sitometri incelemesi, mümkün olanlara sitogenetik inceleme yapılarak IPSS skorlama sistemine göre orta-2 ve yüksek risk MDS tanısı ya da AML tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet, tanı sırasındaki hemoglobin (Hgb), nötrofil, trombosit, kemik iliği blast sayısı (KİBS), ek hastalıkları kaydedildi. Öncesinde azasitidin tedavisi uygulanan ancak nüks ya da progresyon nedeni ile desitabin tedavisine geçilen hastalar (%46,6) da çalışmaya dahil edildi. Desitabin sikluslarına SUT kurallarına göre ve endikasyon dışı ilaç başvuruları yapılarak devam edildi. Dört kür sonra ve klinik koşullar gerektirdiğinde KİAB ile yanıt değerlendirmesi yapıldı. Genel izlem ve desitabin uygulama süreleri, yanıt ve sağkalım değerlendirildi.

Sonuçlar: Ortanca yaş: 69 (62-83) olan 9'u (%60) erkek (E/K: 1,5/1) toplam 15 hastanın 8'i (%53,3) AML, 4'ü (%26,7) MDS RAEB-1, ikisi (%13,3) RAEB-1, biri KMML (%6,7) tanısı aldı. Yedi hasta (%46,6) birinci basamakta azasitin tedavisi almıştı. Bir hastada normal karyotip diğerinde [45 X-X(4), 46XX(16)] bulundu. PCR ile iki hastada [FLT3-ITD (-) TKD835 (+), Ph (-)] saptandı. Diğer hastaların sitogenetik verilerine ulaşılamadı. Birer hastada PMF ve ET'den sırası ile MDS ve AML'ye dönüşüm, mide ca. ve meme ca öyküsü vardı. Hipertansiyon 10 (%66,7), diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği dörder (%26,7), kronik börek yetmezliği, serebrovasküler atak öyküsü, atrium fibrilasyonu ve hipotiroidi ikişer (%13,3) hastada tanımlandı. Ortalama Hgb: 7,6±0,9 gr/dl (6,3-9,7), nötrofil: 8,12±23,6 x10^9/l (0,14-93), trombosit: 84,8±96,2 x10^9/l (6-372), KİBS: %29,4±27,2 (4-85), desitabin ortanca siklus sayısı: 3 (1-12) bulundu. Yanıt değerlendirmesi 4 kür sonra yapılan 5 hastanın ikisinde (%13,3) kısmi ve hematolojik düzelme, 2'sinde stabil hastalık, birinde progresyon (%6,7) saptandı. Tanıdan itibaren toplam izlem ve desitabin tedavisinden itibaren izlem süreleri sırası ile ortanca 6 ay (1-104) ve 3 ay (1-14) idi. Exitus olan on (%66,6) hastanın sekizi sistemik enfeksiyon nedeni ile kaybedildi.

Tartışma ve Sonuç: Altmış yaş üstü, standart kemoterapi için uygun olmayan ek hastalıkları bulunan AML ve orta-2 ve yüksek risk MDS hastalarının desitabin tedavi yanıtlarını IWG 2006 ölçütlerine (1) göre değerlendirdiğimizde 4 kürü tamamlayan 5 hastadan tam düzelme elde ettiğimiz hasta olmadı. En iyi destek tedavisine karşı düşük doz desitabin içeren randomize, faz III bir çalışmada, desitabin alan 119 hastadan 16'sında (%13) tam, 7'sinde (%6) kısmi ve 18'inde (%15) hematolojik düzelme elde edildi. En iyi yanıt için ortanca süre 3,8 aydı (2). Bizim yanıt oranımız düşüktü. Hasta grubumuzda AML hastalarının da bulunması, sekonder MDS varlığı, yaklaşı hastaların yarısında tedavinin ilk basamak tedavi olmaması, diğer güncel nedenlere ek olarak oranı düşürmüş olabilir.

Anahtar kelimeler: ileri yaş, miyelodisplastik sendrom, akut miyeloblastik lösemi, desitabin, prognoz

Kaynaklar

1- Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006; 108:419–425.

2- Lubbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol. 2011; 29:1987–1996.

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-059 Referans Numarası: 242

KONKOMİTAN KRONİK MİYELOMONOSİTİK LÖSEMİ VE EKSTRANODAL DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA: OLGU SUNUMU

Elçin Erdoğan Yücel, Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Serkan Güven, Fatih Demirkan, Güner Hayri Özsan, İnci Alacacıoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji Bilimdalı

Kronik miyelomonositik lösemi (KMML) hem myeloproliferatif hem de myelodisplastik özellikler gösteren hematolojik bir malignitedir. Asemptomatik başlayıp, sitopenilerle seyredebileceği gibi akut myeloid lösemiye dönüşüm de görülebilir. İleri yaşta 100.000'de 1-2 oranında görülen nadir bir hastalıktır.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ise non-hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipi olmakla birlikte KMML ile birlikteliği nadir bir durumdur.

Bu çalışmamızda KMML tanısı ile izlemekte olduğumuz, azasitidin tedavisi almakta olan bir hastada gelişen ekstranodal diffüz büyük B hücreli lenfoma olgusu sunulacaktır.

76 yaşında erkek hasta, 4 aydır sebat eden lökositoz, anemi ve trombositopeni nedeniyle 2018 yılı Ocak ayında hematoloji polikliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın hemoglobini 11.8 g/dl, MCV 100 fl, lökositi 26900/ul (%46 monosit), trombositi 100.000 saptandı. Periferik yaymada hipogranuler ve displastik %40 oranında monosit izlendi, blast görülmedi. Kemik iliği aspirasyonunda hiperselülerite, myeloid eritroid seri oranı 2/1, %18 monoblastik, promonosit hücre izlendi. Karaciğer ve dalak normal boyutlardaydı. Hastada Philadelphia veya bcr-abl füzyon geni, jak 2 gen mutasyonu, GTL, 11q23 translokasyonu, mll, trizomi 11 mutasyonları negatif iken TET2 geninde mutasyon saptandı. Monositoza neden olabilecek enfeksiyonlar (Brusella, Varisella Zoster) ve inflamatuar hastalıklar yönünden tetkik edildi. Hastamız, 3 aydan uzun süren monositoz, periferik kan ve kemik iliğinde <%20 blast oranı, myeloid seride displazi ve diğer myeloproliferatif ve inflamatuar hastalıklar dışlanarak, 2016 Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine istinaden KMML tanısı aldı. Ilımlı sitopenileri ve halsizliği olan hastaya hidroksiüre başlandı. Hidroksiüre ile takip edilmekte iken 2019 yılı Temmuz ayında ateş, transfüzyon gerektiren anemi ve trombositopeni nedeniyle servise yatırıldı. Antibiyoterapi ve transfüzyon tedavileri ardından hipometile edici ajan (azasitidin) başlandı. Bu dönemde yaptığımız kemik iliği aspirasyonunda %6 blast görüldü. 2020 yılı Mayıs ayında skrotumda kitle palpe edilen hastanın çekilen skrotal MR görüntülemesinde sağ testis parankimi içerisinde 22x27 mm, sol testis parankimi içerisinde 12x13 mm boyutlarında, T2 ağırlıklı görüntülerde normal testis parankimine göre daha düşük sinyalli, T1 ağırlıklı görüntülerde testis parankimine göre izo-hafif hipointens sinyalde, diffüz kontrastlanma gösteren nodüler lezyonlar saptandı. Eksizyonel biyopsi ise Ki67 proliferatif aktivite %90'dan fazla, bcl6 pozitif, myc rearanjmanı yönünden negatif aktive B hücre benzeri DBBHL olarak raporlandı. Tüm vücut BT görüntülemede nodal tutulum saptanmadı. Evre IV aktive B hücre benzeri DBBHL tanısı alan hastaya R-CHOP tedavisi başlandı.

Sonuç olarak; DBBHL düşük dereceli B lenfomalardan (kronik lenfositik lösemi, lenfoplazmositik lenfoma, foliküler lenfoma marjinal zon lenfoma vb) gelişebileceği gibi HIV, EBV gibi enfeksiyonlar sonrasında da gelişebilir. KMML'e eşlik eden ekstranodal DBBHL ise nadir görülen bir durumdur ve KMML hastalarının takibi sırasında gerek fizik muayene gerekse görüntüleme tetkikleri ile göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: kronik, myelomonositik, lösemi, diffüz, lenfoma

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-060 Referans Numarası: 245

KONJENİTAL DİSERİTROPOETİK ANEMİ İLE KARIŞAN PİRUVAT KİNAZ EKSİKLİĞİ

Ayça Koca Yozgat, Arzu Yazal Erdem, Dilek Kaçar, Namık Yaşar Özbek, Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

Giriş: Piruvat kinaz (PK) eksikliği, glikolitik yoldaki en yaygın enzim anormalliğidir ve ATP sentezinin azalmasına ikincil olarak anemiye yol açar (1). Otozomal resesif geçişlidir ve PKLR genindeki mutasyonlardan kaynaklanır (2). Tanısı, hemolitik aneminin klinik belirti ve semptomlarının varlığına, laboratuvar bulgularında ekstravasküler hemolizin kanıtlarına, enzim aktivitesinin veya antijen seviyelerinin ölçülmesine ve PKLR genindeki mutasyonların saptanmasına dayanır (3). Burada, konjenital diseritropoietik anemi (CDA) tip I tanısı alan ve PK eksikliği olan iki kardeş olgu sunulmuştur.

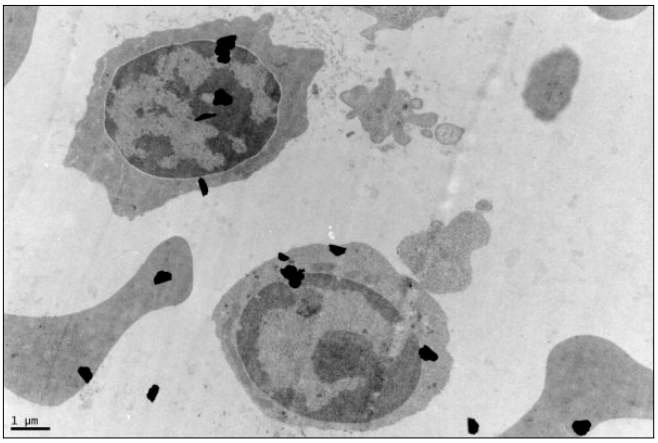
Olgular: Yenidoğan döneminde anemi etyolojisi araştırılmak üzere hastanemize yönlendirilen iki kardeş olgunun fizik muayenelerinde sarılık dışında özellik yoktu. Hastaların bakılan piruvat kinaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, 5' nükleotidaz enzim düzeyleri, hemoglobin elektroforezleri ve osmotik frajilite testleri normal olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyonlarında multilobuler eritroblastlar ve eritroid hiperaktivite gözlendi. Elektron mikroskobisinde CDA' da görüldüğü şekilde, tüm normoblastlarda heterokromatin ağının süngerimsi görünümü (İsviçre peyniri görünümü), perinükleer alanların genişlemesi ve sitoplazmanın çekirdeğe doğru genişlemesi gözlendi (Resim 1). Hastalara CDA tip 1 tanısı konuldu ve düzenli eritrosit transfüzyonu yapılmaya başlandı. Takipte hastaların CDA açısından gönderilen yeni nesil sıralama analizlerinde mutasyon saptanmadı. Piruvat kinaz enzim düzeyleri normal olmasına rağmen, hastaların moleküler çalışmasında PKLR geni ekson 12' de homozigot c.1623G>C (p.Lys541Asn) mutasyonu saptandı.

Tartışma: Piruvat kinaz eksikliği, hemolitik aneminin nadir bir nedenidir. Klinik heterojenite nedeni ile özellikle atipik formlarda tanısı zor konulabilmektedir. Konjenital diseritropoetik aneminin ayırıcı tanısında da PK eksikliği düşünülmelidir. Şüpheli CDA ve konjenital hemolitik anemisi olan hastalarda tanı için enzim aktivitesi yerine, kapsamlı genetik analiz yapılması uygundur.

Anahtar kelimeler: Piruvat kinaz eksikliği, Konjenital diseritropoetik anemi, PKLR mutasyonu

Kaynaklar

1. Zanella A, Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: From genetics to clinical manifestations. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000; 13:57–81.
2. Warang P, Kedar P, Ghosh K, et al. Molecular and clinical heterogeneity in pyruvate kinase deficiency in India. Blood Cells Mol Dis. 2013; 51:133–7.
3. Gallagher PG, Glader B. Diagnosis of pyruvate kinase deficiency. Pediatr Blood Cancer. 2016; 63:771-772.



Resim 1. Elektron mikroskobunda konjenital diseritropoetik anemiye benzer şekilde heterokromatin ağının süngerimsi görünümü (İsviçre peyniri görünümü) ve perinükleer alanların genişlemesi

■ Hematolojik Malignitelerde Sitogenetik ve Moleküler Biyoloji / İmmunofenotipleme

P-061 Referans Numarası: 132

AKUT MYELOSİTER LÖSEMİ MRD TAKİBİNDE AKIM SİTOMETRİK OLARAK NORMALDEN FARKLI GELİŞİMİN (DFN) TESPİTİ

Mesude Falay[1], Ramazan Öcal[2], Emine Betül Tavil[3], Yahya Laleli[1]

[1]Ankara Düzen Laboratuvarı
[2]Ankara Liv Hastanesi
[3]İstanbul Medistate Hastanesi

Akut miyeloid lösemide (AML) tanısı sonrası ölçülebilir kalıntı hastalık varlığı bağımsız prognostik bir göstergedir. Hastanın kliniği, sitogenetik ve moleküler markerlarla birlikte risk sınıflandırması ve tedavi planlaması için önemlidir. MRD çok renkli Akım sitometri (AS) ve moleküler yöntemlerle değerlendirilebilmektedir. AS olarak AML MRD çalışması hala standardize edilmemiştir. Avrupa Lösemi Ağı (ELN) standardizasyon için lösemi ilişkili immünfenotip (LAIP) ve normalden farklı gelişim (DfN) yaklaşımlarını önermektedir. Hastanın ilk tanı immünfenotiplendirmesine ait bilgi olmadığında, kemoterapi sonrası immünfenotipik kayma olabileceğinden LAIP e dayalı MRD izleminde hatalar olabilmektedir. Bizde standardizasyon için laboratuvarımızda ELN' nin önerileri doğrultusunda CD2,CD7, CD11b, CD15, CD19, CD22, CD56, CD34, CD117, CD13, CD33, HLADR monoklonal antikorlarını içeren 8 renkli bir panel oluşturduk. 30 AML MRD olgumuzu DfN yaklaşımıyla analiz ettik ve klinik bulgularıyla birlikte değerlendirdik.

Anahtar kelimeler: AML, MRD, DfN, AKIM SITOMETRİ

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-062 Referans Numarası: 246

VORİKONAZOL VE ALL TRANS RETİNOİK ASİT BİRLİKTE KULLANIMINA BAĞLI HİPERKALSEMİ

Ayça Koca Yozgat, Yunus Murat Akçabelen, Yasemin Ünal, Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

Giriş: All-trans-retinoik asit (ATRA), akut promiyelositik löseminin (APL) tedavisinde kullanılan, iyi tolere edilmekle birlikte birçok yan etkisi olan bir ilaçtır. İyi bilinen yan etkiler arasında retinoik asit sendromu ve Sweet sendromu bulunsa da, ATRA ile ilişkili hiperkalsemi nadiren bildirilmiştir (1-3). ATRA metabolizması, sitokrom p450 enzimleri aracılığıyla gerçekleşir ve azol grubu antifungaller sitokrom p450 enzim sisteminin güçlü inhibitörleridir (4). Burada, ATRA ve vorikonazolün birlikte kullanımına bağlı şiddetli hiperkalsemi gelişen akut promyelositik lösemili bir çocuk hasta sunulacaktır.

Olgu: 8 yaşında bir erkek hasta burun kanaması ve peteşi şikayeti ile başvurdu. Hastanın kemik iliği aspirasyonu ve akım sitometri sonuçları APL ile uyumluydu ve genetik olarak (15; 17) translokasyonu pozitif saptandı. AML BFM 2013 protokolü ve ATRA tedavisi başlandı. İndüksiyon tedavisi sonrasında hastaya antifungal profilaksi için vorikonazol tedavisi verildi. Hastanın vorikonazol ve ATRA tedavisi sırasında hiperkalsemisi (Ca: 12.4 mg / dl) ve hipertansiyonu (140/90 mm Hg) gelişti. Hiperkalsemi ve hipertansiyon etyolojisine yönelik olarak yapılan endokrin ve nefrolojik değerlendirmeleri normal bulundu. Takipte vorikonazol tedavisi kesildi ve ATRA tedavisine devam edildi. Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra, hiperkalsemisi gerileyen hastanın takipte hipertansiyonu gözlenmedi.

Tartışma: ATRA tedavisinin birçok yan etkisi olmakla birlikte, hiperkalsemi gelişimi literatürde bildirilmiştir. ATRA'ya bağlı hiperkalsemi mekanizmaları, artmış osteoklastik aktiviteye bağlı mineral rezorpsiyonunu, interlökin-6 düzeyi yükselmesine bağlı artmış kemik rezorpsiyonu, paratiroid hormonu düzeyi artışı olabilir (5). Hiperkalsemi, ATRA'yı metabolize eden sitokrom p450 enzimlerinin azol grubu antifungaller tarafından inhibisyonuna bağlıdır. ATRA tedavisi sırasında sitokrom P450 enzim sistemini inhibe edebilecek herhangi bir ilacın kullanılmaması bu yan etki görülme sıklığını azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut promyelositik lösemi, all trans retinoik asit, vorikonazol, hiperkalsemi

Kaynaklar

1. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, Weiss M, Warrell RP Jr. The 'retinoic acid syndrome' in acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med 1992;117:292 – 296.
2. Park CJ, Bae YD, Choi JY, Heo PS, Lee KS, Park YS, et al. Sweet's syndrome during the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Korean J Intern Med 2001;16:218 – 221.
3. Akiyama H, Nakamura N, Nagasaka S, Sakamaki H, Onozawa Y. Hypercalcemia due to all-trans retinoic acid. Lancet 1992;339:308 – 309.
4. Choo-Kang E. A review of the aetiology and pathogenesis of hypercalcemia. West Indian Med J 1984;33:213 – 219.
5. Niesvizky R, Siegel DS, Busquets X, Nichols G, Muindi J, Warrell RP Jr, Michaeli J. Hypercalcemia and increased serum interleukin-6 levels induced by all-trans retinoic acid in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 1995;89: 217 – 218.

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-063 Referans Numarası: 247

SARS- COV 2 ENFEKSİYONU SIRASINDA TANI KOYULAN TALASEMİ İNTERMEDİA: OLGU SUNUMU

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi
[2]Kto Karatay Üniversitesi Karatay Tıp Fakültesi

Giriş: Aralık 2019'un ortalarında, Çin'in Wuhan kentinde başlayan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 enfeksiyonunun neden olduğu bir hastalık, ülke geneline ve dünyanın birçok ülkesine yayıldı. Çocuklarda ateş ve öksürük en yaygın klinik belirtilerdir ve bazılarında yorgunluk, miyalji, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, boğaz ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve karın ağrısı eşlik eder (1). Ayrıca çocuklarda lenfopeni ve trombositopeni de yapmaktadır. (2)

β-Talasemi intermedia, asemptomatik taşıyıcı olan β-talasemi minör ve transfüzyona bağlı şiddetli anemi olan β-talasemi majör arasındaki orta ağırlıktaki klinik bir durumdur(3). Bazı talasemi intermedia hastaları yetişkin yaşa kadar asemptomatiktir, bazıları ise 2 yaşından itibaren semptomatiktir. Hemoglobin seviyelerini 7-9 g / dl arasında olduğu için yalnızca ara sıra transfüzyon almaktadır veya hiç transfüzyon almamaktadır (4).

Olgu Sunumu: 3 yaşında erkek hasta, 2 gündür olan ateş şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde pansitopenisi olması nedeniyle bize yönlendirilmiş. Hasta bize başvurduğunda belirgin solukluğu ve halsizliği vardı. Ateşi 38,2 ve KTA 145-150/dk idi. Karaciğeri ve dalak büyüklüğü yoktu, traubesi açıktı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde Wbc: 3490 ANS: 1420 ALS: 1930 Hgb: 5,0 Plt: 116 bindi. Periferik yaymasında hedef hücreleri, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve normoblastlar vardı. Atipi, blast görülmedi. Ret: 0,2 idi. Kalp yetmezliği bulguları olan hastaya eritrosit süspansiyonu verildi. ES öncesi gönderilen hemoglobin elektroforez sonucu Hgb F: 16,2 Hgb A: 78,9 HgbA2: 4,9 geldi. Ayrıca hastanın B12 değeri de düşüktü. Hastaya talasemi intermedia tanısı koyuldu. Sars-Cov 2 enfeksiyonu ve B12 eksikliğine bağlı sitopenilerin eşlik ettiğini gördük. Hastaya enfeksiyona yönelik tedavisi ve B12 replasmanı başlandı. Hastadan beta talasemi gen mutasyonu gönderildi, henüz sonuçlanmadı.

Tartışma: Covid-19 çocuklarda lenfopeni ve trombositopeniye sebep olan bir hastalıktır ve içinde bulunduğumuz pandemi sürecinde her zaman akılda tutulmalıdır. Bunu hangi yolla yaptığı tam olarak bilinmemekte. Anemiye sebep olduğu kanıtlanmadı. Belki de kemik iliğini tamamen baskılıyor. Bunu zaman içinde yapılacak olan daha geniş kapsamlı araştırmalar gösterecek.

Anahtar kelimeler: Sars-Cov 2, talasemi intermedia

Kaynaklar

1- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Diseasecharacteristics in children J MedVirol. 2020 Jul;92(7):747-754.
2- Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman K, Lo J, Roberts JE, Lo MS, Platt CD, Chou J, Hoyt KJ, Baker AL, Banzon T, Chang MH, Cohen E, de Ferranti S, Dionne A, Habiballah S, Halyabar O, Hausmann JS, Hazen M, Janssen E, Meidan E, Nelson RW, Nguyen AA, Sundel RP, Dedeoglu F, Nigrovic PA, Newburger JW, Son MBF.J Clin Invest. 2020 Jul 23:141113.
3- β-Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches. Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, Mammadov J.Int J Hematol. 2018 Jul;108(1):5-21.
4- Thalassemia intermedia: revisited. Taher A, Isma'eel H, Cappellini MD.Blood Cells Mol Dis. 2006 Jul-Aug;37(1):12-20.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-064 Referans Numarası: 248

KONJENİTAL ANTİTROMBİN- III EKSİKLİĞİNE BAĞLI BRAKİAL ARTER TROMBOZU

Ayça Koca Yozgat, Seda Şahin, Turan Bayhan, Dilek Gürlek Gökçebay, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

Giriş: Antitrombin-III (AT-III), trombin ve diğer serin proteazların inhibitörüdür. Konjenital AT-III eksikliği oldukça nadir görülen bir hastalık olup, görülme sıklığı %0.02-0.05'tir ve plazma AT-III düzeyi genelde normalin %50'si kadardır (1). İki tip AT-III eksikliği bulunmaktadır. Tip 1'de sentezi azalmış iken, tip 2 eksiklikte plazma konsantrasyonu normaldir fakat fonksiyonel olarak aktif değildir. Antitrombin-III geninde 127 değişik tip mutasyon tanımlanmıştır (2). Homozigot mutasyonunda daha erken yaşta ve daha ağır klinik tablolar gelişebilmektedir. Burada antitrombin III eksikliğine bağlı brakial arter trombozu gelişen yenidoğan bir olgu sunulacaktır.

Olgu: 31 haftalık 1510 gr doğan kız hasta doğum sonrası solunum sıkıntısı olması nedeni ile dış merkezde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış. Pnömotoraks nedeni ile göğüs tüpü takılan hastanın postnatal 2. gününde pulmoner hemorajisi ve gastrointestinal kanaması gelişmiş. Takipte hastanın sol kolunda güç kaybı olması ve nabız alınamaması nedeni ile doppler ultrasonografi yapılmış ve brakial arterin total tromboze olduğu gözlenmiş. Taze donmuş plazma ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlanan hastanın sol kolunda demarkasyon hattı gelişmesi ve distal 1/3 kısımda akım olmaması nedeni ile amputasyon açısından hastanemize sevk edilmiş. Hastanın geliş fizik muayenesinde sol ön kol ve elinde nekrozu mevcuttu. Hastanın gönderilen antitrombin III düzeyi %13 olarak düşük saptandı. Protein C ve S düzeyleri normaldi. Herediter antitrombin III eksikliği açısından SERPINC1 mutasyonu hastanemizde çalışılamaması nedeni ile gönderilemedi. Hastaya taze donmuş plazma ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı ve takipte insan antitrombin III konsantresi verildi. Takipte kolu ampute edilen hastanın genel durumunun iyi olması üzerine hasta düşük molekül ağırlıklı heparin ve haftalık taze donmuş plazma tedavisi almak üzere taburcu edildi.

Tartışma: Kalıtsal antitrombin III eksikliği nadir görülmektedir. Tedavisinde heparin rezistansı olması nedeni ile yüksek doz heparin gereksinimi olabilmektedir (3). Tedavide antitrombin konsantresi, taze donmuş plazma, yüksek doz düşük molekül ağırlıklı heparin ve intravenöz heparin kullanılabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Antitrombin III eksikliği, yenidoğan, tromboz

Kaynaklar

1. Casgriff JM, Bishop DT, Hersfold EJ, Skolnick MH, et. al. Hereditary antithrombin deficiency diagnosis and treatment. Medicine 1983; 62: 4.
2. Bayston T, Lane D. Antithrombin mutation database. Available from: http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/ divisions/is/haemo/coag/antithrombin/ Access date; June 5, 2007.
3. Thaler, E, Lechner, K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. In: Prentice CRM, editor. Clinics in haematology. Vol. 10, London: W. B. Saunders; 1981. p. 369-90.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-065 Referans Numarası: 249

LİNGUAL TONSİL KAYNAKLI DİFFUZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMALI OLGU SUNUMU

Gular Novruzlu, Kübra Yücel, Tuğba Çetintepe, Demet Kiper Ünal, Şerife Solmaz, Kadriye Bahriye Payzın

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

GİRİŞ: Hodgkin dışı lenfoma, yassı hücreli karsinomları ve tükürük bezi neoplazmlarını takiben ağız boşluğunun en yaygın üçüncü malign lezyon grubunu temsil eder. Ayrıca tüm lenfomaların sadece%1'i primer oral kavite lenfomadır. Hodgkin dışı dil lenfomaları oldukça nadirdir. Tonsiller, nazofaringeal lenfoid doku, yumuşak damak ve dil tabanı dahil Waldeyer halkasından kaynaklanabilir.Dilin primer malign lenfoması çok nadirdir. Yaşlı hastalar, özellikle 6. dekattan büyük olanlar kaydedilmiştir ve erkek: kadın oranı 5: 3'tür. Semptomları büyük oranda dil kitlelerine bağlı ilerleyici nefes darlığı ve / veya disfaji ile ilişkilidir.Bu nadir tanımlanan dilden kaynaklı Diffuz Büyük B Hücreli Non Hodgkin Lenfoma (DBBH NHL) olgumuz literatura katkı amaclı sunulmuştur.

Olgu: Bilinen DM tanısı olan 65 yaş erkek hasta yutma güçlüğü nedeniyle KULAK-BURUN-BOĞAZ (KBB) polikliniğine gitmiş.Hastaya boyun bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş.BT sonucu:SOL TONSİL İÇERİSİNDE YAKLAŞIK 29x20x27 mm BOYUTUNDA HAFIF KONTRASLANMA GÖSTEREN SOLİD KİTLESEL LEZYON MEVCUTTU. KBB tarafından dil kökünde sol glossoepiglottik folda uzanan ve oturan yüzeyi düzenli,ülserasyon izlenmeyen kitleden multipl biopsiler alındı.Biopsi sonucu: DBBH NHL ile uyumlu bulundu. İmmunohistokimyasal çalışmada neoplastik hücreler PanCK(-), Siklin D1(-), CD3(-), CD30(-), CD10(-), CD5(+), CD20(+), CD79a(+), Bcl-6(+), MUM-1(+), Kİ67 %95 pozitif non germinal cell lemfoma (nonGCB) ile uyumlu geldi.Hastanın yutma güçlüğü dışında aktif şikayeti yok.B semptomu tariflemeyen hastanın çekilen Pozitron Emisyon Tomografide (PET) başka bir odak saptanmayan hasta Evre 2A DBBH NHL olarak evrelendi. PET SONUCU: Dil köküne uyan alanda santral bölgede ve solda, lingual tonsil içerisinde yaklaşık 33x24x27 mm metabolik boyutlu belirgin hipermetabolik lezyona yapılan biyopside DBBHL tespit edilmiştir. Servikal bölgede ve mediastende tanımlanan bölglerde patolojik boyuta ulaşmayan bazılarında düşük düzeyli F-18 FDG tutulumu göstermeyen lenf nodları izlenmiştir. Öncelikle reaktif görünümlü lenf nodları. Takip önerilir.Görüntüleme alanına giren diğer bölgelerde lenfoma tutulumu ile uyumlu olabilecek belirgin patolojik hipermetabolik lezyon izlenmemiştir. DBBH NHL da prognozun ön görülmesi için hesaplanan,yaş,serum laktat dehıdrogenaz (LDH),ECOG,ekstranodal alan sayı ve evre içeren IPI SKORU hesaplanıyor.Hastada IPI SKORU düşük-orta risk olarak hesaplandı.Hastaya DBBH NHL açısından Rituksimab-Siklofosfomid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednisolon (R-CHOP) tedavisi başlandı.Hastanın takip ve tedavi süreci devam etmektedir.

Sonuç: Dil tabanının lokalize Hodgkin dışı lenfoması nadiren görülmesine ragmen dilin bazı lezyonlarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Biyopsi örneğinin yanı sıra hastanın klinik değerlendirmesi hastalığın yönetılmesında önemlidir.Literaturda nadir rastlanan olgumuz katkı amaclı sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: LİNGUAL TONSİL,DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA,

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-066 Referans Numarası: 250

KONJENİTAL PROTEİN C EKSİKLİĞİ VE SEREBELLAR AGENEZİ OLGUSU

Ayça Koca Yozgat, Yunus Murat Akçabelen, Volkan Köse, Dilek Gürlek Gökçebay, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Kliniği

Giriş: Purpura fulminans, cilt ve yumuşak doku nekrozları ile seyreden, intravasküler trombozla karakterize, nadir görülen bir klinik tablodur (1). Yenidoğan döneminde sıklıkla konjenital veya kazanılmış protein C, S eksikliğinden veya sepsis ilişkili yaygın damar içi pıhtılaşmadan kaynaklanır (2). Lezyonlar sıklıkla kalçalar, ekstremiteler, gövde ve skalp gibi travma veya basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde görülür. Tedavi de taze donmuş plazma (TDP) ve protein C preparatları kullanılabilmektedir (3).

Olgu: 35 haftalık 2400 gr olarak doğan ve 4 günlük iken solunum sıkıntısı ve nöbetleri olması nedeni ile acile başvuran hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Takiplerinde sağ bacakta diz altı bölgesinde nekrotik alanları fark edilen hastanın bakılan ptt: 37, pt: 16.8 ınr: 1.4, D-dimer düzeyi 4.27 mg/L olarak saptandı. Purpura fulminans tanısı konulan hastaya TDP ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Hastanın tanı sırasında gönderilen protein C düzeyi %8 olarak gelmesi üzerine protein C konsantresi ilk dozu 100 ü/kg takibinde 50 ü/kg olacak şekilde başlandı. Nöbetleri devam eden hastanın kranial manyetik resonans görüntülemesinde bilateral serebral hemisferlerde, belirgin ve yaygın kanamanın eşlik ettiği hidrosefali, kortikal nekroz, parankimde ileri derecede incelme, korpus kallosum ve serebellumda agenezi saptandı. Postnatal 20. günde nekrotik lezyonları düzelen hastanın protein C tedavisi kesilerek takibe alındı. Ancak postnatal 23.günde hasta aspirasyon sonrası kardiyak arrest nedeni ile kaybedildi.

Tartışma: Konjenital protein C eksikliği, tüm tromboembolik olayların yaklaşık %3-5'ini oluşturan nadir bir kalıtsal trombofili nedenidir (4). Homozigot eksikliğinde purpura fulminans tablosu gelişmesi ve

mortalitesinin yüksek olması nedeni ile erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Tedavide amaç, altta yatan nedeni tedavi etmek, pıhtılaşma dengesini yeniden sağlayıp vasküler tromboza bağlı doku hasarını önleyerek, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Protein C eksikliği nadir görülmekle birlikte mortalitesinin yüksek olması nedeni ile hızlı tanı konularak ve tedavisinin erken başlanması hayat kurtarıcıdır. Tedavide protein C konsantresi, TDP ve düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Konjenital protein C eksikliği, protein C konsantresi, serebellar agenezi

Kaynaklar

1. Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. Semin Thromb Hemost 1990;16(4):333-40.
2. Fischer D, Schloesser RL, Nold-Petry CA., Nold MF, Veldman A. Protein C concentrate in preterm neonates with sepsis. Acta Paediatrica 2009;98(9):1526-9.
3. Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, Planche C, Dehan M, Tchernia G: Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N Engl J Med 1991, 325:1565-1568.
4. Seligsohn U, Lubetsky A (2001) Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 344:1222–1231.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-067 Referans Numarası: 253

FAKTÖR XI EKSİKLİĞİ VE KALITSAL TROMBOFİLİLİ HASTADA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ YÖNETİMİ VE FOLLİKÜLER LENFOMA

Gülten Korkmaz Akat, Ahmet Kürşad Güneş, Muhammed Ateş, Funda Ceran, Simten Dağdaş , Gülsüm Özet

Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Faktör XI (FXI) eksikliği, FXI düzeyinin kandaki düşük seviyesi veya yetersiz aktivitesinden kaynaklanan nadir bir kanama bozukluğudur. FXI düzeyi ile kanama şiddeti arasında doğrusal bir bağlantı yoktur. FXI konsantresi veya taze donmuş plazma (TDP) replasmanı sonrası tromboz gelişme riski mevcuttur. Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu kalıtsal düşük riski trombofilik faktördür. Bizde faktör XI eksikliği olan,TDP replasmanı sonrası hayati tehtid edici tromboz gelişen, ileri tetkiklerinde faktör V leiden heterozigot mutasyonu saptanan, takibinde folliküler lenfoma tanısı alan hastamızı sunuyoruz.

Vaka: 35 yaşında kadın, yoğun menstrüel kanama dışında kanama öyküsü olmayan, < 10 hafta 2 kez düşük öyküsü, 3.gebeliğinde bir canlı doğum, gebelikte antikoagülan kullanmayan hasta, sonrasında 2 kez daha <10 hafta düşük öyküsü olması üzerine 2010 yılında 21 yaşında iken sekonder infertilite nedeniyle diagnostik laparatomi operasyonu yapılıyor. Preoperatif tetkiklerinde aPTT 80 sn saptanmış, miksing testle tam düzelme sağlanmış, faktör düzeylerine balıkdığında FXI düzeyi düşük saptanmış (3 farklı zamanda %7.9 - %2- %5). Operasyon öncesi TDP replasmanı yapılmış takibinde pulmoner tromboemboli ve kardiyak arrest gelişmiş. Yapılan trombofili tetkiklerinde faktör V leiden (FVL) heterozigot mutant saptanmış.Hayati tehlike yaratan tromboembolik olayı olan hasta, kanama öyküsü de olmadığından kumadinize edilerek izlenme kararı alınmış ve şubat 2019'a kadar 9 yıl boyunca olaysız izlenenmiş, şubat 2019'da gastrik yakınmaları nedeniyle başvurduğunda çekilen batın ultrasonunda dalakta multipl hipodens lezyon saptandı. Batın BT'de dalakta birbiri ile birleşen en büyüğü 40x30 mm boyutlarında multipl hipodens kitle lezyonu saptandı. Wbc:4080 nötrofil:2340 lenfosit:1300 hgb:11.5 plt:148000, periferik yaymada özellik saptanmadı. Periferden yapılan akım sitometrik incelemede lenfoproliferatif hastalık yönünden bulgu saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon ve biyopisi normoselüler olarak değerlendirildi. Dalaktaki lezyondan biyopisi alınması açısından girişimsel radyoloji ile birlikte değerlendirildi, ancak çok yüksek kanama riski nedeniyle yapılamadı ve splenektomi kararı alındı, kumadin kesilerek enoksoparin sodyum başlandı ve INR normale geldikten sonra TDP ile hazırlık yapılarak ekim 2019 da tanısal splenektomi yapıldı. Splenektomi materyali patolojik incelemesinde grade 1 folliküler lenfoma tanısı aldı. Evre 3 hastalık tanısı alan hastanın GELF kriterlerine göre tedavi endikasyonu yoktu, FLIPI düşük risk olup hasta izleme alındı.

Tartışma: Faktör XI eksikliğinde kanama eğilimi değişkendir ve faktör seviyesinden bağımsızdır. TDP veya FXI konsantesi uygulanması sonrası tromboz riski artığı bilinmektedir. Vakamızda da TDP replasmanı sonrası hayati tehlike yaratan tromboz gelişmiş ve eş zamanlı heterozigot FVL mutasyonu saptanmıştır. FXI eksikliğinde kanama eğilimindeki bu değişkenliği etkileyen faktörlerden biri de heterozigot FVL mutasyonunun hemofili tanılı hastalarda kanama bulgularını azalttığına dair çalışmalar vardır. Hastamız 9 yıl boyunca herhangi bir kanama bulgusu olmadan antikoagülan tedavi ile izlenmiştir. Tombofilik faktörler ve FXI eksikliği birlikteliğinin kanama sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi hakında günümüzde yeterli veri bulunmamasına karşın bu mekanizma bazı hastalarda görülen daha az kanama yatkınlığını açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: Faktör XI eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, tromboz

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-068 Referans Numarası: 254

CORONAVİRUS DİSEASE-2019 (COVID-19) ENFEKSİYONU SIRASINDA TANI KOYULAN TALASEMİ İNTERMEDİA

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi
[2]Kto Karatay Üniversitesi Karatay Tıp Fakültesi

Giriş: Aralık 2019'un ortalarında, Çin'in Wuhan kentinde başlayan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS COV-2) enfeksiyonunun neden olduğu bir hastalık, ülke geneline ve dünyanın birçok ülkesine yayıldı. Bu hastalık 65 yaş üstünde ve zeminde kronik hastalığı veya immun yetmezliği olanlarda daha ağır seyretmektedir. Çocuklarda ateş ve öksürük en yaygın klinik belirtilerdir ve bazılarında yorgunluk, miyalji, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, boğaz ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma ve karın ağrısı eşlik eder (1).Ayrıca çocuklarda lenfopeni ve trombositopeni de yapmaktadır (2).

β-Talasemiintermedia, asemptomatik taşıyıcı olan β-talasemi minör ve transfüzyona bağlı şiddetli anemi olan β-talasemi majör arasındaki orta ağırlıktaki klinik bir durumdur. Genetik heterojenliğine atfedilebilen önemli bir klinikpolimorfizm ile karakterizedir (3). Burada SARS COV2 enfeksiyonu ve pansitopeni ile prezente olan bir pediatrik olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 3 yaşında erkek hasta, 2 gündür olan ateş şikâyeti ile dış merkeze başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde pansitopenisi olması nedeniyle bölümümüzeyönlendirilmiş. Hasta başvurduğunda belirgin solukluğu ve halsizliği vardı. Ateşi 38,2, solunum sayısı:22/dk ve KTA 145-150/dk idi. Karaciğeri ve dalak büyüklüğü yoktu, traubesi açıktı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Yapılan tetkiklerinde Wbc: 2490ANS: 420 Hgb: 5,0 MCV: 92fl, Plt: 64000 idi. Periferik yaymasında hedef hücreleri, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, polikromazi ve normoblastlar vardı. Yer yer makrositer eritrositler ve hipersegmente nötrofiller görüldü, blast görülmedi, trombositler 2-4'lü kümeli idi. Kalp yetmezliği bulguları olan hastaya eritrosit süspansiyonu verildi. Öncesinde gönderilen hemoglobin elektroforez sonucu Hgb F: %26,2Hgb A: %68,9 HgbA2: 4,9 geldi. Anne babanın elektroforez sonucu talasemi minör ile uyumlu idi. Ayrıca hastanın serum B12 değeri de düşük (64 ng/L) idi. Ateşi olan ve sitopenileri derinleşen hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonunda malign infiltrasyon görülmedi, megaloblastik anemi ile uyumlu bulgular mevcuttu.

Hastaya talasemi intermedia+ megaloblastik anemi tanısı kondu.B12 tedavisi başlanan hastaya Covid-19 a yönelik olarak azitromisin tedavisi verildi. Hastanın takibinde ateşi kontrol altına alındı, genel durumu düzeldi. Hastadan beta talasemi gen mutasyonu gönderildi, henüz sonuçlanmadı.

Tartışma: Covid-19 enfeksiyonu seyri esnasında hematolojik komplikasyonlar, hastalığın seyri açısından belirleyici olmaktadır. Çocuklarda klinik bulgular daha hafif seyretmekle birlikte altta yatan hastalığa bağlı problemler yaşanabilmektedir. Bizim olgumuz COVİD-19 tanısı aldığı dönemde sitopenilerinin olduğu dikkati çekmiş ve yapılan tetkiklerde beta talasemi intermedia ve megaloblastik anemi tanısı konmuştur. Böyle bir olgudaki sitopeniler her ne kadar COVID-19 enfeksiyonuna bağlanabilirse de periferik yayma bulgularından yola çıkılarak talasemi intermedia ve megaloblastik anemi tanısı konmuştur. Ateş ve sitopenileri olduğu için de kemik iliği aspirasyonu yapılarak malignite ekarte edilmiştir. COVID-19 tanısı almış olan çocuklarda sitopenilerin varlığında ayrıcı tanı menüsünün geniş tutulması, hematolojik problemlerin tanısının gecikmemesi adına önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19. talasemi intermedia

Kaynaklar

1- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Diseasecharacteristics in children J MedVirol. 2020 Jul;92(7):747-754.

2- Distinctclinicalandimmunologicalfeatures of SARS-COV-2-induced multisysteminflammatory syndrome in children.Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman K, Lo J, Roberts JE, Lo MS, Platt CD, Chou J, Hoyt KJ, Baker AL, Banzon T, Chang MH, Cohen E, de Ferranti S, Dionne A, Habiballah S, Halyabar O, Hausmann JS, Hazen M, Janssen E, Meidan E, Nelson RW, Nguyen AA, Sundel RP, Dedeoglu F, Nigrovic PA, Newburger JW, Son MBF.J ClinInvest. 2020 Jul 23:141113.

3- β-Thalassemia intermedia: a comprehensiveoverviewandnovelapproaches.

Asadov C, Alimirzoeva Z, Mammadova T, Aliyeva G, Gafarova S, MammadovJ.Int J Hematol. 2018 Jul;108(1):5-21.

4- Thalassemia intermedia: revisited.

Taher A, Isma'eel H, CappelliniMD.BloodCellsMolDis. 2006 Jul-Aug;37(1):12-20.

Erişkin Akut Lösemiler

P-069 Referans Numarası: 138

AML KONSOLİDASYONDA SİTARABİN İLE ANTRASİKLİN BAZLI KEMOTERAPİLER İLE DÖNÜŞÜMLÜ VERİLEN SİTARABİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Haluk Demiroğlu, Elifcan Aladağ, Yahya Büyükaşık, Mustafa Velet, Salih Aksu, Nilgün Sayınalp, İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, Osman İlhami Özcebe, Hakan Göker

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Akut myeloid löseminin standart tedavisi antrasiklin içeren kemoterapilerle remisyon indüksiyonu ve bunu takiben nüksü engellemek amaçlı verilen yüksek doz konsolidasyon tedavilerinden oluşmaktadır. Günümüzde standart konsolidasyon tedavisi tekrarlayan kürlerle yüksek doz sitarabin (HDAC) verilerek uygulanmaktadır. Bununla birlikte antrasiklin içeren kombinasyon kemoterapilerin konsolidasyondaki yeri günümüzde tartışma konusudur. Bu çalışmanın amacı tek başına HDAC ile dönüşümlü verilen Etoposit-Mitoxantrone (EM) / HDAC konsolidasyon rejimlerinin toplam sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Haziran 2017 ile Haziran 2020 tarihleri arasında AML tanısı ile takip edilen 45 hasta retrospektif olarak alınmıştır. Induksiyon tedavileri ile complete remisyon elde edilemeyen ve iyi risk sitogenetiği olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Konsolidasyon olarak en az iki kür HDAC alan veya EM/HDAC dönüşümlü olarak alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 27'sine HDAC ve 18'ine EM/HDAC dönüşümlü olarak verilmiştir. HDAC verilen grubun median yaşı 43 iken dönüşümlü tedavi alan hastaların median yaşı 57.5 idi (p:0.703). HDAC alan hastaların 21 (77.8%)' ine ve dönüşümlü EM-HDAC alan hastaların 11 (61.1%)'ine allojenik hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) yapıldı (p:0.22). Median 19 aylık izlem süresince her iki tedavi grubu arasında OS ve EFS farkı izlenmedi (OS: 23.4 months vs. 24.5 months; p: 0.49 EFS: 23.1 months vs. 18.6 months; p: 0.72, respectively). Tüm hastalarda OS üzerinde European Leukemia Netsitogenetik risk sınıfı ve AHSCT'nun pozitif prediktif olduğu gösterildi (HR: 3.2 p: 0.026 and HR: 4.8 p:0.021, respectively). EFS için prediktif olduğu gösterilen tek değişken AHSCT idi (HR:4.5 p:0.001).

Sonuç: Bu çalışma dönüşümlü olarak verilen EM/HDAC protokolunun konsolidasyonda HDAC ye toplam sağkalım ve olaysız sağkalım bakımından üstünlüğü olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: AML, Post remisyon tedavi, Sitarabin, Antrasiklin

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-070 Referans Numarası: 256

MİKOZİS FUNGOİDES OLGUSU

Saadet Akarsu[1], Demet Çiçek[1], İlknur Çalık[1], Mine Bağışlar[1]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bd, Elazığ
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ad, Elazığ

Giriş: Mikosis Fungoides (MF) çocuklarda nadir olan, yavaş seyirli primer T hücreli deri lenfomasıdır. Gastrointestinal lenfomalardan sonra en sık görülen ekstranodal non-Hodkin lenfoma olan primer deri lenfomalarının yıllık insidansı 0.5-1/100000'dir. MF primer deri lenfomaları içinde en sık görülenidir. Nadir görülen bir hastalık olup orta yaşta daha sıktır. İlk döküntüler bazen çocuklukta başlar. Bizde nadir görülmesi ve döküntülerin çocuklukta başlaması nedeniyle olgumuzu sunmak istedik.

Olgu Sunumu: 1620445 protokol nolu, 13 yaş BD isimli erkek hasta; vücudunda özellikle karın ve sırt bölgesindeki beyaz ve pembemsi döküntüler (Resim 1, 2) nedeniyle başvurdu. Döküntülerin yaklaşık 6 ay önce başladığı öğrenildi. Kaşıntı hafif düzeyde idi.

Tam kan sayımı ve periferik yayma, biyokimyasal incelemeler, ESR ve CRP normaldi. Torakal, abdominal ve pelvik MRI normaldi. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile atipik hücre gözlenmedi.

Deri biyopsisinde yüzeyde ortokeratoz ve fokal parakeratoz, epidermiste fokal pigmentasyon artışı ile akantozlar, fokal spongioz ve özellikle epitel bazal tabakasında atipik lenfosit ekzositoz görüldü. Yüzeyel dermiste hafif vasküler proliferasyon, hafif bant şeklinde lenfosit infiltrasyonu ve seyrek melanofajlar izlendi. Histokimyasal olarak CD3 (+), CD4 (+), CD7 (+) ve CD8 (+) olarak belirlendi.

PET/CT normal olarak saptandı.

Tartışma: Erken dönemlerde daha çok gövdede döküntü görülür. Çoğu zaman döküntü birkaç odakta aynı anda başlar. Hastalığın erken döneminde belli belirsiz hafif kepeklenme gösterebilen pembemsi veya kahverengimsi bir döküntü vardır. Bu dönem yama dönemidir. Kaşıntı değişkendir. Bu dönemde tanı çok güçtür. Hastaların atlanması sıktır.

Erkek/Kız oranı 1.33'dür. En sık 30-70 yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Etiyolojide virüsler, onkojenler, kromozom anomalileri, sitokinler, mesleki ve çevresel faktörler, ailesel eğilim üzerinde durulmuşsa da etiyopatogenez hala aydınlatılamamıştır.

Değişik boyutlarda kabartı ve kitlelerin oluşması veya tüm vücudun kırmızı ve kepekli bir durum alması (eritrodermi) hastalığın ilerlemekte olduğuna işaret eder. Bu durum olgumuzun daha yeni aşamada olduğunu göstermektedir. Premikotik evre birkaç yıl ile birkaç dekat (ort. 6 yıl) devam eder. Sonra infiltre plak dönemi başlar. Kaşıntı değişmez bulgudur. 3. evre tümör dönemidir. 3 dönem bulguları bir arada olabilir. Doğrudan plak veya tümörlerle başlayabilir. Olgumuzdaki beyaz lezyonlar klasik döküntüden farklı olarak nadir görülen hipopigmente lezyonlardandır.

Kesin tanı deri biyopsisi ile konur. Özellikle yamasal veya plak evresinde döküntüsü olanlarda iç organ etkilenmesi beklenmez. Hastamızdaki lezyonlarda bu özelliklerde idi.

Tümörleri olanlarda ayrıntılı inceleme gerekebilir. MF Cooperativ Group (MFCG)'un önerdiği TNMB sınıflandırma sistemi ve TNM klinik evrelendirmesi hala kabul görmektedir. Bu evrelendirme T (deri) [T0 MF şüpheli lezyonlar, T1 Sınırlı eritem ve plak (deri yüzeyinin %10'undan az), T2 Yaygın eritem ve plak (deri yüzeyinin %10'undan çok), T3 Tümörler, T4 Eritrodermi, N (lenf nodu) [N0 Klinik olarak tutulum yok, N1 Klinik olarak tutulum var, histolojik olarak yok, N2 Klinik olarak tutulum yok, histolojik olarak var, N3 Klinik ve histolojik olarak tutulum var, M (iç organ) [M0 İç organ tutulumu yok, M1 İç organ tutulumu var, B (kan) [Periferik kanda atipik hücre] şeklindedir. Olgumuzda ileri incelemelerde patoloji saptanmadı.

Plak döneminde fotokemoterapi (PUVA, topikal mechloretamin hydrochloride, BCNU ve total deri elektron ışınlaması (TSEB) uygulanmasının); tümoral dönemde TSEB tedavisi ve kemoterapinin; eritrodermik hastalarda ise fotoforezin faydalı olduğu düşünülmektedir. Erken evrede total deri elektron ışınlamasının hızlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Hastamız 1B, T2, N0, M0 olarak değerlendirildi.

Sonuç: Hastalığın yaşam boyu düzenli bir şekilde takip edilmesi gerekir. Hastalığın deriye sınırlı olması veya iç organ tutulumu takibi etkiler.

Anahtar kelimeler: Mikozis Fungoides, Primer kutanoz T hücreli lenfoma

Kaynaklar

1. Cervini AB, Torres-Huamani AN, Sanchez-La-Rosa C, et al. Mycosis Fungoides: Experience in a Pediatric Hospital. Actas Dermosifiliogr 2017; 108(6):564-570.

Resim 1. Göğüs-karın göğüs-karın ön yüzündeki beyaz ve pembemsi döküntüler

Resim 2. Sırt bölgesindeki beyaz ve pembemsi döküntüler

ortalama lökosit sayısı 621/mm^3 (40-1660) iken ortalama mutlak nötrofil sayisi 89/mm^3 (0-670) olarak saptandı. Atak sırasında ortalama trombosit sayısı 67278/mm^3 (11000-353000) idi. Akut faz reaktanlarından CRP ortalama 5 mg/dl (0,5-20,4) olarak saptandı. Dirençli ateş veya sepsis bulguları eşlik eden 4 hastaya granülosit transfüzyonu yapıldı. Toplam 10 hastada gram negatif, 9 hastada gram pozitif, 1 hastada gram pozitif ve gram negatif birlikte üremesi görülürken; 1 hastada gram pozitif mikroorganizma ile birlikte mantar üremesi (candida crusei) saptandı. Üreyen etkenler arasında en sık gram pozitif mikroorganizma staph. epidermidis iken (4 hastada), en sık görülen gram negatif mikroorganizma K. pneumonia (4 hastada) saptandı. İki hasta kateter enfeksiyonu kaynaklı sepsis nedeniyle kaybedilmiş olup diğer hastaların remisyonda izlemi devam etmektedir.

Sonuç: Çocuk kanser hastalarında SVK tedaviyi kolaylaştırması ve uyumu arttırması nedeniyle sık kullanılmaktadır. SVK enfeksiyonu tedaviye rağmen mortaliteye neden olabilmektedir. Ayrıca bu enfeksiyonların hastaların kanser tedavilerini aksatması da önemli bir sorundur. Bu nedenle SVK steril şartlarda takılmalı ve bakımı özenli yapılmalıdır. Dikkatli ve özenli bakıma rağmen enfeksiyon riski yüksek olması nedeniyle febril nötropeni ataklarında kateter bölgesinin kontrolü ve atak sırasında kültür alınarak sonuçlarına göre tedavi modifikasyonlarının yapılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: pediatrik lösemi, santral venöz kateter enfeksiyonu, febril nötropeni

Kaynaklar

1-Pektaş A, Kara A, Gurgey A. Cohort Study: Central Venous Catheter-Related Complications in Children with Hematologic Diseases at a Single Center.Turk J Haematol. 2015 Jun;32(2):144-51. doi: 10.4274/tjh.2013.0403.

2-M Zachariah, L Al-Yazidi, W Bashir, A H Al Rawas, Y Wali, A V Pathare. Spectrum of external catheter-related infections in children with acute leukemia-Single-center experience.J Infect Public Health. 2014 Feb;7(1):38-43. doi: 0.1016/j.jiph.2013.06.005. Epub 2013 Aug 15.

3-Miliaraki M, Katzilakis N, Chranioti I, Stratigaki M, Koutsaki M, Psarrou M, Athanasopoulos E, Stiakaki E.Central line-associated bloodstream infections in childhood malignancy: Single-center experience. Pediatr Int. 2017 Jul;59(7):769-775. doi: 10.1111/ped.13289.

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-071 Referans Numarası: 139

LÖSEMİ TANISIYLA TEDAVİ GÖREN ÇOCUKLARIN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARINDA ÖNEMLİ NEDEN: SANTRAL VENÖZ KATETER ENFEKSİYONLARI

Funda Tekkeşin, Begüm Şirin Koç, Ülkü Miray Yıldırım, Serap Sak Güler, Bedia Karnak, Suar Çakı Kılıç

Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde santral venöz kateter (SVK) kullanımı giderek artmaktadır. SVK kullanımının en önemli komplikasyonlarından biri enfeksiyonlardır. Akut lösemi tanısı ile takip edilen çocuk hastalarda SVK ilişkili enfeksiyonlar, hastanede kalış süresinin uzamasına, kemoterapi zamanında gecikmelere veya kateterin çıkartılmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda akut lösemi hastalarında febril nötropeni sırasında kateter kültürlerinde üreme olan ataklar değerlendirilerek SVK enfeksiyonlarının önemi vurgulanmak istendi.

Metod: Bu çalışmada SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji kliniğinde Mayıs 2017-Mayıs 2020 tarihleri arasında izlenen 51 Akut lösemi hastası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan febril nötropeni atağı sırasında kateter kültüründe üreme olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, demografik özellikleri, semptomları, laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik karakteristikleri, tedavileri, eşlik eden sepsis bulguları, enfeksiyon nedeniyle kateterin çıkartılma durumu ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda toplam 17 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar ALL (n:12), AML (n:4), relaps AML (n:1) tanısıyla tedavi görmekteydi. Hastalarin %53'ü erkek, %47'si kızdı. Ortalama yaşları 107 aydı (12-213 ay). Santral venöz kateterler port veya tünelli Hickman tipi kateter olarak girişimsel radyoloji uzmanı tarafından steril şartlarda takıldı. Febril nötropeni atağı sırasında 17 hastanın kateterinde 18 kültür üremesi saptandı. İki hasta hariç tüm febril nötropeni atakları sırasında ateş devamı ve kültür üremeleri sonrasında mikroorganizmanin duyarlılığı dikkate alınarak çoklu antibiyotik tedavileri uygulandı. Kültürlerde dokuz hastada gram pozitif, 10 hastada gram negatif ve 1 hastada mantar üremesi saptandı. Kültür üremesi saptanan febril nötropeni ataklarında 12 kateter (%66) (birinde kateter kırılması nedeni ile) çıkarılırken, 6 (%34) kateter çıkarılmadan hastalar tedavi edildi. Febril nötropeni ataklari sırasında

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-072 Referans Numarası: 258

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ BİR ÇOCUKTA NADİR BİR ENFEKSİYON ETKENİ: CANDİDA PELLİCULOSA

Ferdanur Demirtaş, Yunus Murat Akcabelen, Ayça Koca Yozgat, Belgin Gülhan, Neşe Yaralı

Sbü Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Fırsatçı mantar enfeksiyonları içinde en çok görülen tür *Candida albicans'tır.* Ancak santral venöz katater ve antimikrobiyal ajanların kullanımının artmasıyla birlikte son yıllarda *C.albicans* dışı kandida enfeksiyonlarının sıklığının arttığı belirtilmektedir.

Candida pelliculosa'nın daha önce *Hansenula anomala*, *Pichia anomala, Candida beverwijkiae* olarak adlandırıldığı, çeşitli meyveler, sebzeler ve diğer organik bileşiklerde, ağaç eksudalarında ve toprakta bulunmaktadır. Çok şekerli besiyerlerinde daha iyi üreyen bir maya mantarıdır. İmmünkompenent ve immünsuprese pediatrik hastalarda nadiren nozokomiyal fungemi etkeni olarak raporlanmıştır. Çocuk ve yenidoğan yoğun bakımlarında salgınlara yol açtığı bildirilmiştir.

Burada akut lenfoblastik lösemi tedavisi sırasında bir çocuk hastada *C. Pelliculosa* olgusu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 4,5 yaşında prekürsör B lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen kız hastada, ikinci indüksiyon tedavisi sırasında febril nötropeni gelişti. Fizik muayenesinde anal bölgede hiperemi dışında bulgusu yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre: 0.44x10^9/L, mutlak nötrofil sayısı:0.17x10^9/L hemoglobin 11.4 g/dL, plateletler 29x10^9/L, CRP 0,035 g/L idi. Hastaya piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. İdrar kültüründe 50.000 koloni *Klebsiella Pneumoniae* üremesi oldu ve antibiyogramına uygun şekilde amikasin eklendi. Ateşinin 3. gününde alınan port kateter kültüründe *Candida Pelliculosa* üremesi saptanan hastaya kaspofungin başlandı. Yapılan in vitro fungal duyarlılık testinde kaspofungin duyarlıydı. Eş zamanlı alınan kan kültüründe üreme olmayan hastanın portu çıkartıldı. Kaspofungin başlandıktan sonra ateşi kontrol altına alındı ve kontrol kültürlerinde üremesi olmadı. Negatif kültürden sonra 14 gün daha

antifungal tedavisi devam etti. Hasta halen kliniğimizce lösemi tedavisi açısından izlenmektedir.

Tartışma: *Candida pelliculosa,* diğer *candida* türlerine göre nadir görülmektedir. Buna rağmen, immünkompromize çocuklarda ve yenidoğanlarda salgınlara ve şiddetli enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Yetişkinlerde ise daha çok sporadik olgu sunumları mevcuttur (1).

Candida pelliculosa enfeksiyonlarında düşük gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğuma bağlı problemler, hastanede kalış süresinin uzun olması, parenteral beslenme, antibiyotik tedavisi, invaziv girişimler ve immün yetmezlikler potansiyel risk faktörleridir (1). Vakamız, lösemi tedavisi için kullandığı kemoterapiler sonucu uzun süreli nötropenik dönemlerden geçen ve fonksiyonel immün yetmezliği olan bir çocuktu.

İn vitro testte *Candida pelliculosa* suşlarının flukonazole zayıf duyarlılık gösterdiği ancak amfoterisin-B, itrakonazol, vorikonazol, mikonazol, flusitozin ve mikafungine duyarlı olduğu tespit edilmiştir (2). Vakamızda izole edilen suş in vitro antifungal duyarlılık testinde kaspofungin ve flukanazol duyarlı sonuç vermiştir. Başarı ile tedavi edilmiştir. Kliniğimizde izole bir vakada görülmüş olup, herhangi bir salgına yol açmamıştır.

Candida pelliculosa özellikle kemoterapi alan ve uzun süreli immün baskılanması olan çocuklarda nadir bir sepsis etkeni olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: lösemi, candida, sepsis

Kaynaklar

1. Kalkanci A, Dizbay M, Turan Ö, Fidan I, Yalçin B, Hirfanoglu I, et al. Nosocomial transmission of Candida pelliculosa fungemia in a pediatric intensive care unit and review of the literature. The Turkish journal of pediatrics. 2010;52(1):42
2. Barchiesi F, Tortorano A, Di Francesco LF, Rigoni A, Giacometti A, Spreghini E, et al. Genotypic variation and antifungal susceptibilities of Candida pelliculosa clinical isolates. Journal of medical microbiology. 2005;54(3):279-85.

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-073 Referans Numarası: 142

AKUT KORONER SENDROM GELİŞEN AKUT PROMYELOSİTER LÖSEMİ OLGUSUNUN YÖNETİMİ

Emrah Kılıçaslan[1], Tayfun Elibol[1], Erman Öztürk[1], Işıl Özünal Erdoğan[1], Haldun Öner[2], Büşra Güleç[2]

[1]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Akut koroner sendrom (AKS) antiagregan ve antikoagülan ile tedavi edilen, mortalitesi olan bir durumdur. Akut promiyelositik lösemi (APL), disemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve kanama diyatezi ile seyreden, bir lösemi alt tipidir. APL hastalarında erken dönem mortalite çalışmalarda %10 düzeyinde ve ağırlıklı olarak kanamaya sekonder olmaktadır. Lösemi hastalarında trombositopeni nedeniyle antiagregan ve antikoagülan tedavilerin yapılmasında günlük pratikte çekinceler yaşanmaktadır. Biz literatürde nadir bildirilen AKS gelişen APL olgumuzu sunacağız.

Vaka: Bilinen iskemik kalp hastalığı olan 60 yaşında erkek hasta pansitopeni. nedeniyle yapılan değerlendirmede düşük risk APL ve DİK tanısı konuldu. Hastaya 45mg/m^2/gün dozunda ATRA başlandı. Tedavinin 5. gününde göğüs ağrısı şikayeti gelişmesi üzerine yapılan değerlendirmede EKG ve enzim bulguları ile AKS saptandı. Kardiyoloji tarafından hastaya ikili antiagregan ve antikoagülan tedavi önerildi. APL ve DIK tedavisi devam eden hastaya trombosit değeri 50000/mm^3 üzerinde olacak şekilde trombosit süspansiyonu replasmanı yapılarak 100 mg/gün asetilsalisilik asit ve 2x60 mg/gün enoksaparin tedavisi başlandı. Antiagregan ve antikoagülan tedavi ile troponin değeri, EKG bulguları normale döndü, göğüs ağrısı şikayeti kayboldu. Aritmi potansiyeli nedeniyle ertelenen ATO tedavisi 15. günde başlandı. Geri kalan dönemde trombosit değeri 50000/mm^3 üzerinde tutularak ATRA, ATO, ASA, enoksiparin tedavileri ile herhangi bir kardiyak sorun yaşamadan indüksiyon tedavisini tamamlandı. Kontrol EKO incelemesinde kalıcı duvar hareket bozukluğu gözlenmedi.

Tartışma: Trombositopenik hastalarda antikoagülan ve antiagregan kullanılmasına ilişkin kanıtlar bulunmamaktadır. Öneriler uzman görüşü düzeyindedir ve bu nedenle tromboz tedavileri standart dozlarda yapılamamaktadır. Literatürde trombositopenisi olan AKS olgularında antiagregan verilmemesinin kardiyak komplikasyonları arttırdığı gözlenmiştir. Bizim hastamızda DIK, trombositopeni ve kanama riski olması nedeniyle ikili antiagregan yerine tam doz Enoksaparinle birlikte tek ajan Aspirin kullanıldı. Kardiyotoksisite nedeniyle idarubisinli protokoller yerine ATO tedavisi tercih edildi. APL gibi kanama riskinin oldukça arttığı trombositopenik durumlarda dahi antiagregan ve antikoagülan tedavi komplikasyonsuz uygulandı. Tromboz tedavisi fayda zarar dengesi gözetilerek gereğinde trombosit replasmanları ile birlikte uygulanabileceği değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, Akut promiyelositik lösemi

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-074 Referans Numarası: 261

BÖBREĞİ TUTAN DÜŞÜK GRADE NON-HODGKİN LENFOMANIN İBRUTİNİB İLE TEDAVİSİ

Ünal Ataş[1], Mehmet Hünür[2], Fadime Nurcan Alhan[1], Ece Vural[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], [1]

[1]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: Heterojen bir lenfoma grubu olan ve farklı klinik antitelere sahip düşük gradeli non-Hodgkin lenfomalar (DG-NHL), tüm lenfomaların yaklaşık %50'sini oluşturur. Genellikle asemtomatik ve yavaş klinik seyir gözlenmekle birlikte, bekle gör yaklaşımından hematopoetik kök hücre nakline kadar geniş bir tedavi yaklaşımı vardır. Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olan ibrutinibin B hücreli NHL'deki etkinliği birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Solid organ tutulumu ile progresyon gösteren DG-NHL olgusunun ibrutinib ile tedavisini ele aldık.

Olgu: 2011 yılında evre 4 DG-NHL tanısı konulan 55 yaşındaki erkek hastaya 6 kür R-CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin, Prenizon) verildi. Tedaviye yanıtlı olan ancak 2 yıl ilaçsız takip sonrası progresyon gelişen hastaya, 8 kür R-CVP tedavisi verildi. İlaçsız takip edilen 6 yılın sonunda yeni gelişen anemi, lenfositoz ve akut böbrek yetmezliği nedeniyle ileri tetkik edildi. Fizik muayanesinde bilateral inguinalde patolojik boyutta lenf nodları olan hastanın laboratuvar incelemesinde; hemoglobin: 9.6 gr/dl, lökosit: 17.650/mm3, nötrofil: 6.900 /mm3, lenfosit: 8.090 /mm3, trombosit: 215.000 /mm3, kreatin: 2,8 mg/dl, kalsiyum: 8.44 mg/dl, albumin: 3.04 g/dl ve 24 saatlik idrar proteini: 10.7 gr/gün olarak saptandı. Periferik yaymada lökositer serinin sitoplazmik çıkıntısı olmayan orta boyutta lenfosit hakimiyetinde olduğu izlendi. Ek olarak serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezinde IgG-Lambda monoklonal bant mevcuttu. Yapılan görüntülemede inguinal, para-aortik, parakaval ve paraözafageal patolojik boyutta lenf nodları saptandı. Yapılan renal biyopsisi amiloid negatif ve ilk tanıdaki kemik iliği biyopsisi ile benzer şekilde CD20, bcl-2 pozitif; CD5, CD23, CD10, CD3, siklin D1, CD30, bcl-6, mum-1 negatif ve Kİ 67: %10 olan B hücreli lenfoma infiltrasyonu ile uyumlu saptandı. 9 yıllık takip sürecinde ek olarak koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gelişmiş olan hastaya kardiyak parametrelerin yakın takibi yapılarak ibrutinib günlük 420 mg dozda başlandı. Altıncı ay kontrollerinde asemptomatik olan hastanın lenfositozu devam etmekle birlikte kreatin değeri 1.4 mg/dl'ye, 24 saatlik idrarda proteinürisi ise 1.3 g/gün'e kadar geriledi. Hastanın tedavisine ve takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma: DG-NHL genellikle kür sağlanamayan, tedavilere yanıt vermekle birlikte sık relaps izlenen ve çok sıra tedavi gerektiren bir seyir sergiler. Anti-CD20 monoklonal antikorun tek başına ya da kemoterapi ile kombine kullanımı bu hasta grubunda da progresyonsuz sağkalım ve genel sağ kalımda belirgin düzelmeler sağlamıştır. Ayrıca hedefe yönelik ajanlar hızla tedavi algoritmalarında yerini almıştır. Etkinliği çalışmalar ile ortaya konmuş olan ibrutinib tüm B hücreli NHL hastalarında kullanılabilmektedir. Özellikle DG-NHL'lerin tedavisi algoritmasındaki yeri daha sağlamlaşmış görünmektedir.

İbrutinibin bulky lezyonlardaki etkinliği ve santral sinir sistemine geçiş avantajı bazı çalışmalar ve çalışma alt grup analizlerinde gösterilmiştir. Bu veriler ışığında ibrutinibin seçilmiş olgularda tercih edilmesi yanlış olmaz. Böbrek gibi diğer solid organ tutulumlarının nadir olması nedeni ile çalışma düzeyinde gösterilemese de bu tarz hastalarda da ibrutinib etkin olabilir. Olgumuzda mevcut olan böbrek tutulumunun düzelmiş olması da bu görüşü desteklemiştir.

Anahtar kelimeler: Düşük Grade Non-Hodgkin Lenfoma, İbrutinib, Böbrek Tutulumu

İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-075 Referans Numarası: 262

LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN ÇOCUKLARDA COVID-19 PANDEMİSİNİN TEDAVİ SÜRECİNE ETKİSİ

Dilek Gürlek Gökçebay, Yunus Murat Akcabelen, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Giriş: Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), ilk kez Aralık 2019'daki ilk tanımlandıktan sonra dünya çapında bir pandemiye yol açmıştır. COVID-19'a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hastalığı ise öncelikle akut solunum yetmezliğine neden olarak multisistem hastalık tablosuna yol açar. Ağırlıklı olarak yetişkinler arasında yaygındır; 18 yaşın altındaki hastalar, ciddi şekilde etkilenen hastaların sadece %2'sini oluşturmaktadır. Kanser hastaları yüksek risk grubunda olup; pediatrik hematoloji / onkoloji popülasyonu için veriler sınırlıdır.

Amaç: Bu çalışmada, COVID-19 ile ilişkili kısıtlama döneminde akut lösemi tedavisi gören çocuklarda sağlık sorunlarının analiz edilmesi amaçlanmıştır. Hastanemizin pediatrik hematoloji bölümünde tedavi gören çocuklar ebeveynlerine telefon yolu ile ulaşılarak, 10 Mart - 10 Haziran 2020 tarihleri arasında hastaların klinik durumları, COVID-19 pozitif aile üyesiyle herhangi bir temas, ilaca veya sağlık hizmetlerine erişim durumu, kemoterapinin modifikasyonu, hastanede yatış gereksinimi hakkında bir anket doldurdu.

Sonuçlar: Çalışmaya kırk altı hasta dahil edilmiştir. Ortalama yaş 8,2 ± 4,6 yıl ve 28 hasta (%61) erkekti (Tablo 1). 43 hasta (%93) ALL, 3 hasta ise AML tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların 41'i (%89) aktif tedavi görmekte (ALLIC BFM 2009 protokolü), bunların 36'sı (%88) ise idame döneminde idi. 5 hastanın tedavisi son 3 ay içinde tamamlanmıştı. Hastaların hiçbirinin COVID-19 pozitif bireyle teması veya COVID-19 pozitif bir aile üyesi yoktu. Asemptomatik olan bir ALL hastasında SARS-CoV-2 için nazal sürüntü ile pozitif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif saptandı ve hastaneye yatırıldı. Yoğun bakım ihtiyacı olmaksızın iyileşti. Hastaların 29'u (%63) Ankara'da ikamet etmekte iken 17'si (%37) şehir dışında ikamet etmekteydi. Çalışma süresi boyunca 13 (%28) hasta kliniği düzenli olarak ziyaret ederken 11'i (%24) ziyaret edemedi ve 22'si (%48) önceki başvurularına göre daha az ziyaret etti. Kliniğimizi ziyaret eden hastalar arasında ortanca ziyaret sayısı 6 (aralık, 1-12) idi. Herhangi bir sağlık sorunu için kliniğimizin bir hekimine ortanca 6 (aralık, 1-12) kez telefonla ulaşılabildi. Hastaların 25'ine (%54) kliniğe başvurduklarında, 21'ine (%46) telefonla ilaç doz ayarlaması yapıldı. Hastalarımızdan hiçbiri ilaçlarını temin etmekte zorlanmadığını ifade etti.

Tartışma: Lösemi tedavisi gören çocuklar, sağlıklı çocuklara kıyasla enfeksiyon önleyici tedbirlerin güçlendirilmesi nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonuna daha az duyarlı olabilir. Ek olarak, Dünya Sağlık Örgütü Çocukluk Çağı Kanserinde Küresel Girişimi (GICC) rutin sürveyans için hasta vizitlerinin sınırlandırılmasını önermiştir. Bu nedenle kliniğimizde hastaları enfeksiyonlardan korumak için alınan önlemleri güçlendirdik ve ziyaretleri sınırladık. Çalışmamız, herhangi bir COVID-19 pozitif temas öyküsü olmayan yalnızca bir hastada COVID-19 enfeksiyonu olduğunu gösterdi. On bir hasta (%24) kısıtlama sürecinde kliniğimize gelemedi ancak tüm hastalarda telefon ile ilaç doz ayarlaması yapıldı. Sonuç olarak lösemi tedavisi alan çocuklarda sağlık hizmetlerine ulaşmak önemlidir ve pandemi döneminde kanser tedavisine devam edilmesi öncelikli olmalıdır.

Anahtar kelimeler: lösemi, COVID-19

Tablo 1. Çalışmaya katılanların özellikleri

	n (%)
Yaş (ort+- SD)	8,2+-4,6
Tanı	
Akut lenfoblastik lösemi	43 (93)
Akut myeloblastik lösemi	3 (7)
Tedavi	
İdame	34 (74)
Aktif kemoterapi	7 (15)
Kemoterapi son 3 ayda kesilmiş	5 (11)
Yaşadığı yer	
Ankara	29 (63)
Ankara dışı	17 (37)

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-076 Referans Numarası: 265

ELTROMBOPAG TEDAVİSİ ALAN MALFORMASYON GELİŞMEDEN DÜŞÜK AĞIRLIKLI İNFANT DOĞURAN PRİMER İMMÜN TROMBOSİTOPENİK HASTA

Serkan Güven, Seval Akpinar, Burhan Turgut

Namık Kemal Üniversitesi

Primer immün trombositopenik purpura, hızlanmış trombosit yıkımına ikincil düşük trombosit sayısı veya anti-trombosit antikorları tarafından bozulmuş trombopoez ile tanımlanan yaygın kazanılmış otoimmün bir hastalıktır. Hamilelik sırasında ITP, her 1000 gebeliğin 1-2'sinde görülebilmektedir. Eltrombopag gibi trombopoietin (TPO) -mimetik ilaçlar, immün trombositopenisi (ITP) olan birçok bireyde başarıyla kullanılmıştır, ancak gebelikteki kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Bu sunumumuz da ITP tanısı ile takip edilen ve gebeliği esnasında diğer tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamaması nedeniyle eltrombopag verilen bir olgu sunulmuştur.

29 yaşında bayan multigravida 16 haftalık gebe acil servisimize burun kanaması ve peteşial döküntülerle başvurdu. Hastanın trombosit sayısı 3.000/ul olarak saptandı ve ITP teşhisi konuldu. Hastanemiz hematoloji kliniğine yatırılan hasta da dışkıda bakılan helicobacter pylori antijeni negatif saptandı. Hastaya IVIG ve I.V metilprednizolon tedavisi başlandı. Trombosit sayısının 192.000/ul'ye kadar yükselmesi nedeniyle metilprednizolon 32 mg/gün oral olarak taburcu edilip takibe alındı. 2 hafta sonra 32 mg/gün oral metilprednizol tedavisi almaktayken bakılan kontrol kan tetkikinde trombosit sayısının 15.000/ul olarak saptanması nedeniyle hasta tekrar interne edildi ve IVIG tedavisi uygulandı. Trombosit sayısının 88.000/ul olarak saptanması nedeniyle 32 mg/gün oral metilprednizolon tedavisi ile taburcu edildi. 3 hafta sonra 16 mg/gün oral olarak metilprednizolon tedavisi almaktayken bakılan tam kan sayımında trombosit sayısı 1.000/ul olarak saptanması nedeniyle hasta tekrar interne edildi. Hastaya IVIG verildi ve kontrol trombosit sayısı 36000/ul olarak saptanması nedeniyle taburcu edildi. Bir hafta sonra bakılan kontrol tam kan sayımında trombosit sayısının 8.000/ul olarak saptanması nedeniyle tekrardan interne edilip IVIG verildi. Trombosit sayısının 35.000 olarak saptanması nedeniyle taburcu edildi. Bir hafta sonra yapılan tetkiklerinde trombosit sayısının 1000/ul olarak saptanması nedeniyle tekrar interne edildi. Deksametazon ve IVIG tedavisi başlanmasına rağmen trombosit sayısı 1000/ul-5000/ul değerleri arasında seyretti. Splenektomi açısından genel cerrahi ve anestezi anabilim dallarından görüşler alındı. Cerrahi açıdan yüksek riskli olduğu belirtildi. Hasta splenektomi yapılmasını istemedi. Hastanın trombosit sayısının çok düşük seyretmesi ve erken yanıta ihtiyaç duyulması nedeni ile azatioprin, rituximab gibi immün supresif ilaçlar yerine eltrombopag kullanılması, mevcut güvenlik durumları hasta ile de paylaşılarak 25. gebelik haftası 15.09.2018 tarihinde 25mg/gün olarak başlandı. İstenen yanıtın alınamaması nedeniye tedavinin 3. gününde eltrombopag dozu 50mg/gün'e yükseltildi. Tedavinin 4. gününde trombosit sayısı 20.000/ul'nin üstüne çıktı.

Hasta trombosit sayısı 62.000/ul iken taburcu edilerek haftalık poliklinik takibine alındı. Takiplerinde trombosit değerinin 100.000/ul'nin üstünde seyretmesi üzerine 28. gebelik haftasında trombotik olaylardan korumak amacıyla hastaya enoxaparin 0,6 ml subkutan olarak başlandı. Poliklinik takiplerinde tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları düzenli olarak

takip edildi. Gebeliğin 38. Haftasında sectio ile doğum gerçekleştirildi. 2470 gr ağırlığında bir bebek dünyaya geldi. Bebekte herhangi bir malformasyon yoktu ve doğumda trombosit sayısı 230.000/ul saptandı. Doğum sonrası hasta ve bebekte herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Anneye başlanan eltrombopag ve enoxaparin tedavisine devam edildi.

Gebelikte eltrombopag uygulanması incelenmemiştir ve mevcut vakalar eltrombopag ile düşük doğum ağırlıklı bebek arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebek ve eltrombopag arasındaki ilişkiye dair kanıtların daha fazla klinik deneyime ihtiyaç duyduğu aşikardir.

Anahtar kelimeler: Primer immün trombositopeni (ITP), Eltrombopag, Gebelik

Kaynaklar

1. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A guideline for diagnosis and management of children and adults. American Society of Hematology. Ann Med. 1998;30:38–44
2. Loustau V, Pourrat O, Mandelbrot L, Godeau B. Immune thrombocytopenia and pregnancy: state of knowledge and unanswered questions. Rev Med Interne 2015;36(3):167–72.
3. 3Sun D, Shehata N, Ye XY. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood 2016;128(10):1329–35.
4. Gernsheimer T, James AH, Stasi R, How I treat thrombocytopeniain pregnancy. Blood. 2013;121(1):38-47
5. González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA, Sánchez-González B, Martínez-Robles V, Alvarez-Román MT, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. Int J Hematol. 2017;106:508–16.
6. Ferreira IJMCF, Sousa F, Vasco EM, Areia ALFA, Moura JPAS, CardJ, Ribeiro L. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018 Oct;47(8):405-408.
7. Suzuki N, Hiraga J, Hariyama Y, Takagi Y, Ohashi H, Kishigami Y, Oguchi H, Kagami Y. Int J Hematol. 2018 Jul;108(1):109-111. 8. Purushothaman J1, Puthumana KJ2, Kumar A2, Innah SJ1, Gilvaz S2. Asian J Transfus Sci. 2016 Jul-Dec;10(2):155-8.

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-077 Referans Numarası: 12

MACİTENTAN İLİŞKİLİ OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ

Esra Turan Erkek[1], Nevra Karademir[2]

[1]Sbü Dr Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Departmanı
[2]Sbü Dr Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: İlaç ilişkili hemolitik anemi nadir ancak ciddi bir yan etki olup oksidatif strese bağlı hemoliz gelişmesi,trombotik mikronjiopati,otoimmun aracılıklı hemoliz gibi farklı mekanizmalarla gelişebilir. Masitentan pulmoner hipertansiyon (PAH) tedavisinde kullanılmakta olan 2. Kuşak endotelin reseptör antagonistidir. Macitentan kullanımına sekonder gelişen otoimmun hemolitik anemi gelişen bir vakayı sunuma değer bulduk.

Olgu:79 yaş kadın hasta,ani başlayan nefes darlığı ve halsizlikşikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde diabetes mellitus ve pulmonerhipertansiyon tanıları olan hastaya6 ay önce masitentan başlanmış, ayrıca uzun süredir tadalafil, furosemid,diltiazem ve insülin glarjin kullanımı mevcut. Hastanın fizik muayenede sağ kalp yetmezliği bulguları mevcuttu. Yapılan laboratuar tetkiklerinde WBC:5000 x10^3/µL, Hgb: 8,6 g/dL, Hct:23,7 MCV: 93,9 fl, PLT: 117000 10^3/µl, kre:0,79 mg/dL,Üre:25 mg/dL Total Bilirubin:4,59mg/dl İndirekt Bilirubin:3,6 mg/dl 'ydi. Kardiyoloji kliniğinde akut kalp yetersizliği bulgularına yönelik tedavisi sırasında anemisi derinleşen hastaya 8 ünite kan transfüzyon desteği sağlanmasına rağmen Hb: 5.9 gr/dl e kadar düşüşü görüldü. Gastroskopi ve kolonoskopisinde aktif kanama odağı tespit edilmemesi üzerine hematoloji konsültasyonu istenen hastada direkt coombs: pozitif, LDH:369U/L ve haptoglobulin:50mg/dl ve indirekt bilirubin artışı saptandı.Periferik yayamsında eritrositlerde anizositoz, polikromazi, sferositler ve normoblastları gözlendi. Demir, Total demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12ve folikasit, serum immunelektroforez normal; ANA, ENA profili, komplemanlar normal; enfeksiyon parametreleri negatif saptandı. Batın USG'de organomegali yoktu. Malignite lehine bulgu saptanmadı.

Ototimmun hemolitik anemi tanısı ile metilprednisolon 1 mg/kg/gün başlandı. Anemi yan etkisi göz önüne alınarak macitentan kesildi. Tedaviye kısa sürede yanıt gözlendi; Tedavinin 2. Haftasındaki hemogram kontrollerinde hemoglobinin 15,5 gr/dL olup steroid tedavisi sonrası kararlı düzeyini koruduğu görüldü. Metilprednisolon dozu 2. Hafta sonrasında azaltılarak,1 ay sonunda kesildi. Prednol tedavisinin kesilmesinden 1 ay sonra macitentan tekrar başlandığında otoimmun hemolitik anemi tablosu tekrar gelişti; Hb:8.2 g/dl,MCV 96 fl, plt:124.000/mm3,WVC:12.000/mm3, LDH:523, D.Coombs + olarak saptanması üzerine masitentan tekrar kesilerek,metilprednisolon 1mg/kg/gün +Rituksimab 375 mg/m2/hafta tedavisi başlandı. Hastada tekrar tedavi yanıtı elde edildi. Ancak hastada ilerleyen dönemlerde macitentan dışı tedavi seçeneklerinin uygulanması önerildi.

Tartışma: Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) yetişkinlerde yaklaşık 100.000'de 1 oranında, nadir görülen bir hastalıktır. Ancak günümüzde ayrıntılı tetkik ve daha uzun süreli takip sonuçlarının değerlendirebilme olanakları sayesinde sekonder nedenli OİHA'lere daha fazla oranda rastlamaktayız. Olguların %50-65'i idiyopatik kökenlidir. İlaca bağlı otoimmün hemolitik anemi ise daha nadir görülmektedir; hafif seyirli veya akut şiddetli hemolitik anemi ve ölümle sonuçlanabilir. Çalışmalarda yaklaşık 125 ilaç neden olarak gösterilebilmiştir. Olgumuzda OİHA' ya neden olan masitentan, bosentanın yapısı değiştirilerek geliştirilmiş, PAH tedavisinde her iki endotelin reseptörünü hedefleyen daha etkin ve güvenli oral bir endotelin reseptör antagonistidir. Hangi ilacın soruna neden olduğunu bulmak ve ilacı durdurmak tedaviye ilk yaklaşımdır, şiddetli vakalarda transfüzyon ve hatta plazma değişimi gerekebilir. Olgumuzda Macitentan tedavisi durdurulup, hemen steroid ve rituksimab tedavisi başlandı ve olumlu yanıt alındı.

Sonuç: Masitentanın en sık görülen yan etkileri periferik ödem, hepatotoksisite ve anemi olarak tanımlansa da literatürde macitentan ilişkili otoimmun hemolitik anemili bildirilmemiştir. Macitentan ilişki anemi değerlendirmesi sırasında OİHA 'nin de göz önünde tutulması ve tablonun tekrarlayabileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: masitentan, ilaç ilişkili otoimmun hemolitik anemi

Kaynaklar

1-Renard D, Rosselet A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. Transfus Clin Biol. 2017 Sep;24(3):110-114. doi: 10.1016/j.tracli.2017.05.013. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28648734 Review

2-Otoimmün hemolitik anemi tanı ve tedavi kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2011

3-Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 69:258-271, 2002.

4.Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(1):73-9.

5.Macitentan: An important addition to the treatment of pulmonary arterial hypertension, Anjan Khadka, Dick B Singh Brashier, et al. J Pharmacol Pharmacother. 2015 Jan-Mar; 6(1): 53–57.

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-078 Referans Numarası: 268

2017-2019 YILLARI ARASINDA ESOGÜ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA ANTİKOR TARAMA ÇALIŞILAN HASTALARIN ANALİZİ

Özgür Ceylan [2], Neslihan Andıç[1], Hava Üsküdar Teke[1], Eren Gündüz [1]

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

Giriş: Kan transfüzyonu öncesinde transfüze edilen eritrositlerin kabul edilen en uzun sürede canlılığını ve fonksiyonunu sürdürmesi amaçlı uygunluk testleri yapılır. Bu uygunluk testleri kan gruplarının belirlenmesi, antikor tarama ve çapraz karşılaştırmadan (çk) oluşur. Antikor tarama testleri alıcıda beklenmedik (ABO dışı) antikorları saptamak amacıyla yapılan testlerdir. Test pozitif ise antikor tanımlama yapılarak antikorun hangi eritrosit antijenine karşı geliştiği saptanmaya çalışılır. Günümüzde antikor taraması negatif olan hastalarda ABO kan grubu uyumu sağlanarak eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu yapılması (elektronik çk) zaman ve maliyet etkin bir metod olarak gündemdedir. Çalışmamızda antikor saptanan hastalarımızın analizini sunuyoruz.

Metod: 2017-2019 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Transfüzyon Merkezinde İç Hastalıkları Kliniğinde takip edilen hastalarda çalışılan antikor tarama (AT) testi sonuçları incelenmiştir.

Sonuçlar: Bu sürede 623 test çalışılmış: Bunlardan 384'ü negatif olarak sonuçlanmış ve daha ileri bir tetkik yapılmamış, 239'unda antikor saptanmıştır. Antikor saptanan hastaların 21'inde tarama testi negatif iken tanımlamada antikor saptanmıştır. AT pozitif olanların 76'sında (%31) Direkt

coombs (DC) testi pozitif olarak bulunmuştur. DC pozitif olanların 52'sinde (%68) tanımlama sonrası oto-antikor saptanmıştır. Tanımlanabilen alloantikorların (n:158) büyük çoğunluğu (n:116, %73) Rh sistemi antijenlerine karşı gelişmişti. Antikor gelişen antijen sıklığı D, C, E=e, c olarak sıralanmaktaydı. Rh sistemi ardından Kell sistemine ait K antijeni ikinci sıklıkta yer almaktaydı (n: 14). 30 hastada çoklu antikor mevcuttu. Bunların 27'sinde bu antikorlardan biri Rh sitemine aitti. En çok c antijenine karşı oluşmuş antikorlar çoklu antikorlar içinde yer almaktaydı. 29 hastada (%5.4) antikor tanımlanamamıştı. Antikoru olan 128 hastaya uygulanan ES transfüzyonunda hemolitik reaksiyon gözlenmedi. 1 hastaya uygun ES bulunamadı. Antikoru olan hastalardan 143'ünün primer hastalık tanısına ulaşıldı: solid organ malignitesi (n:35 %24.3), otoimmün hastalık (n:38 %26.4), hematolojik malignite (n: 19, %13.2), diğer anemiler (n:42 %29.2), preoperatif hazırlık (n:9, %6.3).

Tartışma: Türkiye'de pek çok yoğun transfüzyon uygulayan hastanede kan bankasında genel antikor tarama yapılmamakta, çk uyumsuzluğu sonrası antikor varlığından şüphe edilmekte ve sonrasında yapılması gereken antikor tanımlama da yine pek çok hastanede yapılamamaktadır. Antikor sıklıkları ile ilgili veriler genellikle yabancı kaynaklardan elde edilmektedir. Türkiye'nin antijen ve antikor profilinin ortaya konması kan bankacılığı açısından önemli bir gerekliliktir. Antikorların sıklığına bakıldığında kronik transfüzyon alacak hastalarda Rh sistemi alt grupları ve K antijeni uyumlu ES seçilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: transfüzyon, antikor tarama, antikor tanımlama

Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-079 Referans Numarası: 144

FAKTÖR V EKSİKLİĞİ OLAN HASTADA OVER KİST RÜPTÜRÜ

Bilge Uğur, Melda Özkan, Murat Yıldırım, Büşra Akay Hacan, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi-erişkin Hematoloji Ve Kemik İliği Ünitesi

Kalıtsal faktör V eksikliği nedeni ile takip edilen 18 yaşında N.H adlı hastamız 23.12.2019 baş dönmesi şikayeti ile acil servise başvurdu. Önceden saptanan Faktör V düzeyi: %5 acilde ölçülen PT düzeyi: 59,3di. Hastanın öncesinde mukozal kanamaları dışında kanaması olmamıştı. Hastanın acil serviste kan basıncı ve nabzı normal olmasına rağmen gözlem amaçlı hasta kliniğimize kabul edildi. Hastanın klinik takibimizde ilk önce karında rahatsızlık + taşikardisi gelişti. Sonrasında hipotasiyon kliniğine eklendi. Hastanın hemoglobinde 12 saat içinde 3 gr düşüş saptanması ile intraabdominal kanama düşünüldü. Hastaya TDP+ eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra kanama odağı tespiti için yapılan abdominal CT de intraabominal kanamayı teyit edildi. Tam lokalizayon için abdominal aorta anjiografisi çekildi. Abdominal aorta- bilateral renal arterler- çöliak trunkus- SMA-IMA,iki ana iliak arter, eksternal ve internal iliak arterler normal olarak değerlendirdi. Hastada over kist rüptürü düşünlerek Kadın hastalıklarına danışıldı ve çekilen USG batın içinde yayagın mayi ve her iki overde kistik görünüm izlendi. Hastanın aPTT ve PT değerleri normal sınırlara gelince ve hb: 10 gr üzerine çıkarıldıktan sonar kadın hastalıklarına operasyon için deviredildi. Hastada hematom boşaltılma işlemi dışında ooferektomiye gerek duyulmadı. Hasta şu anda polklinik takibimizde kanaması olmadan izlenmekte.

Kalıtsal Faktör V eksikliği ilk olarak Norveç'te 1940'da Owren tarafından tanımlanmıştır. Daha çok deri ve mukoza kanamaları ile seyreden bir nadir faktör eksikliğidir. Şiddetli kanama belirtileri genellikle faktör seviyesi%1'den az olan hastalarla sınırlıdır, ancak plazma faktör aktivite seviyesi ile fenotip arasında kesin bir ilişki olmadığı görülmektedir. Bazı FV eksikliği olan hastalar, tespit edilemeyen plazma FV düzeylerine rağmen birkaç yıl boyunca tamamen asemptomatiktir.(1)

13 hastalık konjenital faktör V (FV) eksikliği olan hastalarda klinik semptomları ve fenotip ile faktör aktivite düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada en sık görülen ilk belirti ve semptomlar ameliyat sonrası, doğum sonrası, sünnet sonrası ve travma sonrası kanamadır (%30.76), ardından hastaların%23.10'unda kolay morarma izledi. Klinik belirtilerin başlangıcında medyan yaş 18 (aralık: 1-53) yıldı. Hastalardaki majör kanama yeri intrakranialdi. (1).

Kalıtsal faktör V eksikliğine bağlı intraabominal kanama vakası şu ana kadar bildirilmemiş olup, faktör V seviyesinden bağımsız olarak bu hastalarda majör kanama riski olduğu akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: 1. Kalıtsal faktör v eksikliği

Kaynaklar

1.Turk J Haematol. 2017 Sep; 34(3): 250–253.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-080 Referans Numarası: 271

BÖBREK NAKLİ SONRASI GELİŞEN POST-TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emine Ayça Nalbantoğlu[1], Hakan Kalyon[2], Emre Osmanbaşoğlu[2], Helin Masyan[1], Harun Aslan[1], Ümit Barbaros Üre[2], Olga Meltem Akay[2], Ahmet Burhan Ferhanoğlu[2]

[1]Koç Üniversitesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı
[2]Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar (PTLH) solid organ ya da hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası görülen lenfoid ya da plazmasitik proliferasyonlardır. Böbrek nakil alıcılarında 5-yıllık insidans %1-3 olup riskleri arasında immünsüpresyonun derecesi, EBV serolojisi ve nakil sonrası süre yer almaktadır. PTHL nodal veya ekstranodal alanları (kemik iliği, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, nakledilen böbrek) tutan dissemine hastalık olarak presente olabilir.

Burada, kliniğimizde post-transplant lenfoproliferatif hastalık tanısı almış 6 olguyu sunmaktayız.

Olgu 1: 36 yaşında, kadın. 240 ay ve 24 ay önce olmak üzere iki kez böbrek nakli yapılan hastada sırt ağrısı nedeniyle çekilen toraks BT görüntülemesinde "sağ akciğer üst lob anterior segmentte plevral tabanlı nodüler lezyon" saptandı. Lezyondan alınan biyopsi sonucu "Diffüz büyük b hücreli lenfoma (DBBHL) " olarak raporlandı ve EBER negatif idi. Evre IV DBBHL olarak kabul edilen hastaya toplam 6 kür R-CHOP kemoterapisi verildi ve tam yanıt elde edildi. Hasta 21 aydır remisyonda olarak takip edilmektedir.

Olgu 2: 46 yaşında, erkek. 96 ay önce böbrek nakli yapılan hastada karın ağrısı nedeniyle yapılan USG'de saptanan batındaki kitleden yapılan biyopsi "yüksek gradlı, B hücreli neoplastik lenfoid infiltrasyon" ile uyumlu idi. EBER negatif idi. Evre II olarak değerlendirilen hastaya toplam 6 kür RCHOP uygulandı. Tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi için çekilen PET/BT'de rekürrens düşündüren özelliklerde FDG tutulumları saptanması üzerine yapılan re-biyopsi sonucu "Yüksek gradlı B hücreli lenfoma- NOS" ile uyumlu bulundu. Refrakter kabul edilen hasta halen ICE ile kurtarma rejimi almakta olup OKİT planlanmaktadır.

Olgu 3: 37 yaşında erkek. 108 ay önce böbrek nakli yapılan hasta Ağustos 2019'da batın içi lenfadenomegalilerden yapılan biyopsi sonucunda yüksek gradlı Burkitt- benzeri NHL tanısı aldı. Evre IV olarak değerlendirilen hastaya GMALL- Burkitt protokolünü takiben Haziran 2020'de allojeneik kök hücre nakli yapıldı. +30.gün çekilen PET-BT de " iskelet sisteminde yeni gelişen kemik lezyonları ve mediastinal yeni lenf nodları, sigmoid kolon lezyonunda parsiyel metabolik regresyon" saptandı. Progresif hastalık nedeniyle hasta Ağustos 2020 tarihinde ex oldu.

Olgu 4:65 yaşında erkek hasta. Aralık 2015 tarihinde böbrek nakli yapılan hasta Nisan 2019'da Evre IV DBBHL tanısı aldı. Dış merkezde 6 kür R-CHOP ve radyoterapi (nazofarinks) uygulanan hastada Nisan 2020'da santral sinir sistem tutulumlu nüks gelişen hasta dış merkezde 2 kür R-Bendamustin tedavisi aldı. Temmuz 2020 kontrol PET-BT değerlendirmesinde " Sağ orbita, kauda equina ve karaciğerde tutulum" saptanan hastada progresyon düşünüldü ve merkezimize başvuran hastaya R-MPV / R-ICE ardışık tedavisi başlandı ve OKİT planlandı.

Olgu 5: 28 yaşında erkek hasta. Temmuz 2017 tarihinde böbrek nakli yapılan hasta Ocak 2018 tarihinde ateş, boğaz ağrısı şikayetiyle araştırılırken EBV PCR pozitif saptanıp tedavi başlandı. Şikayetleri gerilememesi üzerine çekilen boyun MR'da sol tonsil hipertrofik saptanıp tonsillektomi yapıldı ve biyopsi sonucu " Non-Germinal Merkez DBBHL " ile uyumlu bulundu. Evre IV olarak değerlendirilen hastada Rituksimab (4 doz, haftada bir) tedavisi ile tam yanıt alındı. 4 doz daha Rituksimab ile konsolidasyon tedavisi verilen hasta halen remisyonda takip edilmektedir.

Olgu 6: 59 yaşında erkek hasta. Aralık 2006 tarihinde böbrek nakli yapılan hasta 2015 yılında mide yakınması nedeniyle tetkik edilirken yapılan endoskopik ve PET-BT incelemesinde mide de saptanan kitleden yapılan biyopsi DBBHL olarak raporlandı. Evre I olarak değerlendirilen hastaya 6 kür RCHOP verildi ve tam yanıt alındı. Hasta remisyonda takip edilmektedir.

Sonuç olarak; PTLH'da erken tanı ve uygun tedavinin başlanması için böbrek alıcılarında immunsüpresif tedavinin dikkatli yönetimi, hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının yakın takibi artmış farkındalık önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: böbrek nakli, non-hodgkin lenfoma, EBV, post-transplant lenfomalar

Kaynaklar

1-WHO BOOK

2-Klinik Onkoloji Dergisi

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta	Cinsiyet	PTLH yaşı	PTHL türü	Ekstranodal tutulum yeri/ yerleri	Evre	IPI skoru	EBV	Transplan ve PTLH arası süre(ay)	İlk tedavi ve kür sayısı	İlk tedaviye yanıt
1	K	36	DBBHL	Akciğer	IV	2	pozitif	240	6 kür R-CHOP	Tam yanıt
2	E	46	yüksek gradlı B hücreli lenfoma	-	II	4	pozitif	96	6 kür R-CHOP	Progresyon
3	E	37	yüksek gradlı Burkitt benzeri NHL	Kemik, kemik ilini, ileum	IV	2	bilinmiyor	108	GMALL	Progresyon
4	E	65	DBBHL	Nazofarinks, mide	IV	-	bilinmiyor	43	6 kür R-CHOP + RT	Relaps
5	E	28	DBBHL	Akciğer, karaciğer, sağ sürrenal	IV	3	pozitif	7	4 kür Rituksimab	Tam yanıt
6	E	59	DBBHL	Mide	I	1	bilinmiyor	96	6 kür R-CHOP	Tam yanıt

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-081 Referans Numarası: 71

TEDAVİ DİRENÇLİ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA VAKASINDA ETİYOLOJİ: METASTATİK ADENOKARSİNOM

İstemi Serin[1], Hilal Feyza Sungurlu[2], Bilgehan Bezirhan[2]

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

Giriş: TTP (Trombotik trombositopenik purpura); mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni, ateş, böbrek yetmezliği ve nörolojik bulgularla karakterize, edinsel veya kalıtsal olabilen bir trombotik mikroanjiopatidir. Olgumuzda plazmafareze, steroid ve rituximab tedavisine yanıtsız sekonder ve refrakter bir TTP hastasından bahsedilmektedir.

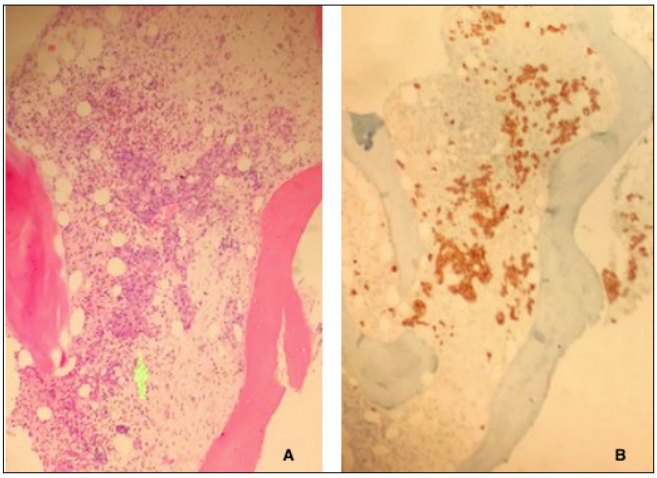
Olgu: 66 yaşında kadın hasta, şiddetli sırt ağrısı ve nefes darlığı ile acil servise başvurdu. Yapılan tetkiklerinde Hemoglobin: 6.7 gr/dl, trombosit: 26000x10^3/uL, üre: 135.9 mg/dl, kreatinin: 1.83 mg/dl, total bilirubin: 1.40 mg/dL, direkt bilirubin: 0.20 mg/dL, laktat dehidrogenaz (LDH): 713 U/L, haptoglobulin: 0.02 g/L, d-dimer: 32.06 mg/L, INR:1.4 idi. Periferik yaymasında her sahada yaygın şiştosit ve trombositopeni görüldü. ADAMTS13 aktivitesi <%20 olan hastaya, 1 mg/kg dozunda metilprednisolon ve plazmafarez ile başlanması planlandı. Tedavi yanıtsızlığı nedeniyle 3. günde iki kere plazmafarez uygulamasına geçildi ve steroide devam edildi. Tedavinin 8.gününde plazmafarez ve steroid tedavisinde dirençli olması nedeniyle de, tedaviye rituximab eklendi. FDG pozitron emisyon sintigrafisi (PET) sonucunda kemik iliğinde aktivasyon artışı görülen hastaya kemik iliği örneklemesi yapıldı ve yaygın muhtemel gastrointestinal sistem kökenli adenokarsinomatöz infiltrasyon olduğu görüldü. Hasta karsinoma sekonder, refrakter TTP olarak değerlendirildi.

Tartışma ve Sonuç: TTP yanında TTP benzeri sendrom da tartışma konusu olmuştur. Bu sendromda MAHA ve trombositopeni mevcuttur, ancak TTP'de beyin ve böbrek kapiller ve arteriollerinin tutulumuna bağlı mikrovasküler mikrotrombüsler görülürken, TTP benzeri sendromda farklı büyüklerdeki damar yapıları tutulumuna bağlı sadece böbrek ve beyin değil bir çok organın tutulumu ve dissemine intravasküler koagülopati (DIK) görülür. Her ne kadar ADAMTS-13 otoantikor negatifliğinin olması ve altta yatan yaygın malignitesinin olması TTP benzeri sendrom ile benzerlik gösterse de hastada böbrek dışında ek organ tutulumun olmaması, ADAMTS-13 aktivitesinin <%20 olması; vakanın yaygın adenokansere sekonder gelişen TTP olarak değerlendirilmesine neden olmuştur. Dirençli vakalara örnek olması ve sekonder sebebin ortaya konulabilmesi itibari ile literatüre katkıda bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: TTP, MAHA, Refrakter, Prognoz

Kaynaklar

1. Tellez-Hinojosa, C., Vazquez-Mellado, A., & Gómez-Almaguer, D. (2015, October 01). Thrombotic thrombocytopenic purpura. Retrieved August 05, 2020, from https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-thrombotic-thrombocytopenic-purpura-S1665579616300060
2. Nuñez Zuno JA, Khaddour K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Evaluation and Management. [Updated 2020 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/
3. Zheng XL. ADAMTS13, TTP and Beyond. Hereditary Genet. 2013;2(1):e104. doi: 10.4172/2161-1041.1000e104. PMID: 24790789; PMCID: PMC4001087.
4. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2015 Jun 18;125(25):3860-7. doi: 10.1182/blood-2014-11-551580. Epub 2015 Mar 17. Erratum in: Blood. 2017 Oct 5;130(14):1684. PMID: 25784681; PMCID: PMC4473115.
5. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ; Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. Br J Haematol. 2003 Feb;120(4):556-73. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04049.x. PMID: 12588343.



Resim 1. Kemik İliği Biopsi Örnekleri A. İki Trabekül Arasında Karsinom İnfiltrasyonu, Hematoksilen& Eozin Boyası, B. Pankeratin Boyası

Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-082 Referans Numarası: 272

BAĞIŞIKLIK (İMMUN) ARACILI APLASTİK ANEMİ

Hüseyin Tokgöz[1], Ayşe Şimşek[1], Ümran Çalışkan[2]

[1]Neü Meram Tıp Fakültesi
[2]Kto Karatay Üniversitesi Karatay Tıp Fakültesi

Giriş: Edinilmiş aplastik anemi (AA) etyolojisinde enfeksiyonlar, vitamin eksiklikleri, ilaç toksisitesi, kimyasallar, radyasyon, gebelik, otoimmun hastalıklar bulunur. Patogenezinde immun sistem, özellikle sitotoksik T lenfositlerin ve bazı sitokinlerin üzerinde durulmaktadır. AA'lı çocukların çoğu ilerlemiş pansitopeniden kaynaklanan semptomlarla başvururken, bazıları da tesadüfi laboratuvar bulguları ile teşhis edilir. Hepatosplenomegali ve lenfadenopati tipik olarak yoktur. Pansitopeniden 2-3 ay önce meydana gelen sarılık öyküsü, hepatit ile ilişkili AA ile uyumludur (1)

Olgu Sunumu: Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 16 yaşında erkek hasta, kolunda morarma şikayetiyle dış merkeze başvurmuş, trombositopenisi olması nedeniyle hasta ITP olarak değerlendirilmiş ve IVIG tedavisi verilmiş. Tedaviye cevap vermemesi üzerine bölümümüze yönlendirilmiş. Fizik muayenesinde peteşiler, servikal en büyüğü 2 cm birkaç adet LAP vardı. Karaciğer ve dalak büyüklüğü yoktu ve traube açıktı. Tam kan WBC: 590/mm3, ANS: 10/mm3, Hb: 9 g/dl, PLT: 6000/mm3 idi. AST: 55 ALT: 244 Direkt coombs (DC) IG G (2+) Pozitif, kompleman negatif, retikülosit sayısı:%0,09'du. Viral serolojik incelemesi (hepatit, TORCH, EBV,parvo dahil) negatifti. Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı; Kemik iliği hiposelüler (%20), zeminde her 3 seri elemanlarının sayıca azaldığı görüldü, normoblast hemen hiç izlenmedi. Blast artımı ve dishematopoetik bulgu izlenmedi. Kemik iliğinden gönderilen klasik sitogenetik bakı normal, AML/MDS paneli (monozomi 7/7q del ve 5q del dahil) sonucu

negatifti. RF, ANA ve antids DNA negatif, C3-C4 normaldi. FLAER ile bakılan PNH paneli normal geldi. DEB testi normaldi. İmmunglobulin düzeyleri ve periferik lenfosit alt grup analizi normaldi.

Hastanın tekrarlayan ES ve TS transfüzyonuna rağmen hemoglobin ve trombosit değerlerinde artış olmadı. Hb düşüşü devam etti. Hastanın DC Ig G tekrar 2+ olması üzerine megadoz metil prednizolon tedavisi başlandı. Sonrasında 1mg/kg/gün metil prednizolon tedavisine devam edilen hastanın takibinde Hb 7,5 g/dl, trombosit sayısı ise 20.000'e yükseldi, transfüzyon ihtiyacı azaldı.

Hastada AA bulguları olmakla birlikte DC pozitif olması ve transfüzyonlarla Hb ve trombosit yükselmesinin elde edilememesi sebebiyle hastadaki aplastik anemi tablosunun otoimmunite olabileceği düşünüldü. Otoimmun lenfoproliferatif sendrom double negatif T lenfosit oranı %5'di. Hastada AA tablosu devam ettiği için kök hücre nakline yönlendirildi.

Tartışma: Çocuklarda adölesan yaşta daha sık görülen AA'nin her zaman nedeni bulunmayabilir. Olgumuzda etyolojide herhangi bir sebep bulunamadı. Aplastik anemi kliniği ile başvuran hastalarda başlangıç aşamasında transfüzyonlarla hemoglobin ve trombosit değerlerinde istenen yükselme saptanır. Sık transfüzyon ihtiyacı olanlarda refrakterlik gelişimine bağlı olarak özellikle trombosit sayısında istenen yükselme sağlanamayabilir. Bizim olgumuzda ilk geldiği andan itibaren direkt coombs pozitifliğinin olması, ES ve TS verilmesine rağmen istenen yükselmenin sağlanamaması ve kemik iliği biyopsisinin aplastik anemi ile uyumlu olması sebebiyle etyolojide otoimmunite olabileceği düşünüldü. Böyle bir hastada olası ALPS açısından bakılan double negatif Tcell yüzdesi artmış bulundu. Literatürde püre redcellaplazi ve aplastik anemi ilişkili az sayıda ALPS olgusu bildirilmiştir (2-3). Aplastik anemi tanılı çocuklarda otoimmunite bulgularının da eşlik edebileceği ve zeminde ALPS gibi otoimmuniteye yol açan hastalıkların olabileceğini akılda tutmak gerekir.

Anahtar kelimeler: aplastik anemi, ALPS, kök hücre nakli

Kaynaklar

1-Hartung HD et al. Acquired aplastic anemia in children.PediatrClin North Am. 2013 Dec;60(6):1311-36

2-Wang L et al.Pathogenesis of aplasticanemia. Hematology 2019 Dec;(24)1: 559-66.

3- Stern M et al. Auto immunity and malignancy in hematology--morethan an association.CritRevOncolHematol. 2007 Aug;63(2):100-10.

Erişkin Akut Lösemiler

P-083 Referans Numarası: 72

İKİ OLGUDA YENİ BİR FLT3 İNHİBİTÖRÜ: GİLTERİTİNİB DENEYİMİ

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu, Osman Yokuş, Mustafa Pehlivan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Heterojen bir hastalık grubu olan akut miyeloid lösemide (AML) kötü prognozu belirleyen faktörler bulunmaktadır. FLT3 mutasyonları AML'de en sık görülen anomaliler arasında karşımıza çıkmakla beraber bu mutasyonu bulunduran nüks veya refrakter akut miyeloid lösemili hastalarının kurtarma tedavisine cevap verme oranı düşüktür. Gilteritinib FLT3 / AXL tirozin kinaz inhibitörüdür. FLT3 mutasyonu olan hastalarda kurtarma tedavisi ile karşılaştırıldığında Gilteritinib tedavisi daha uzun sağkalım ve daha yüksek remisyon oranları sağlamıştır. Yazımızda, yeni bir FLT3 inhibitörü olan gilteritinib kullandığımız iki olgumuz ve sonuçlarından bahsedeceğiz.

Olgu:

Olgu 1: 52 yaşında kadın hasta, acil servise halsizlik ile başvurmuş; yapılan analizlerinde lökosit 104000 /mm3, platelet 26000 /mm3, hemoglobin 7.8, laktat dehidrogenaz (LDH) ise 786 U/L olarak sonuçlanmıştır. Periferik yayması yaygın miyeloid blastoid hücreleri içermekte, periferik kan akımsitometrisi de AML M 0-1 fenotipini desteklemekteydi. Hastanın "3+7" indüksiyon tedavisinin 14. gününde yapılan kemik iliği biopsi aspirasyonu ise yaygın blastik içermekte ve refrakter hastalığı desteklemekteydi. Hastaya FLAG-IDA kurtarma rejimine ilaveten 120 mg/gün gilteritinib başlandı. Bu tedavinin 28. gününde yapılan kemik iliği aspirasyonu remisyon ile uyumlu olup akımsitometri ve patoloji (%2 blast) ile remisyon gösterilmiştir.(Resim 1).

Olgu 2: 53 yaşında erkek hasta; acil servise ateş ile başvurdu; yapılan tetkiklerinde lökosit 156000 /mm3, platelet 58000/ mm3, hemoglobin 7.6 gr/dl, kreatinin 1.4 mg/dl ve LDH 860 IU/L olduğu görüldü. Periferik yaymasında yaygın monoblastoid hücreleri olduğu görülen hastanın periferik kan akım sitometrisi AML M5 fenotipini desteklemekteydi. 3+7 induksiyon tedavisinin 14. gününde yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonunda yaygın blast infiltrasyonu olduğu görüldü ve refrakter kabul edilerek, FLAG-IDA kurtarma tedavisi ve yine 120 mg/gün Gilteritinib per oral başlandı. 28. gün kontrol kemik iliği remisyon olarak değerlendirildi ve biopsi ve akımsitometrisi (%3 blast) ile remisyon gösterilmiştir (Resim 2).

Tartışma ve Sonuç: Gilteritinib, diğer FLT 3 inhibitörlerinden farklı olarak monoterapide etkinliği gösterilmiş; oldukça etkin bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye'den bildirilmiş ilk veriler olması itibari ile oldukça yol gösterici olacağını düşünmekteyiz

Anahtar kelimeler: AML, FLT 3, Gilteritinib

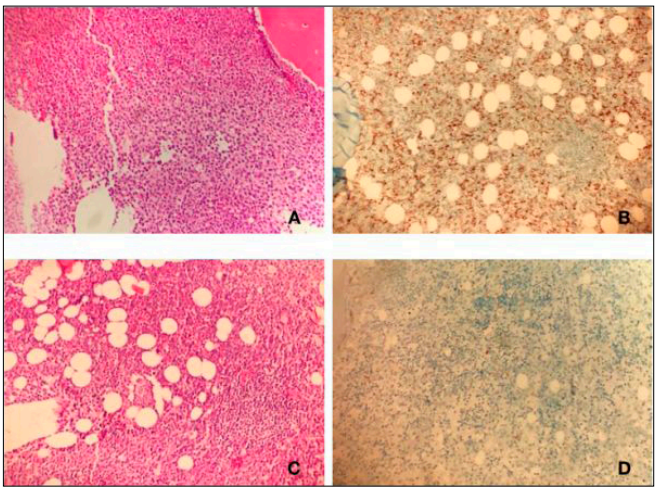
Kaynaklar

1.Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.

2. Litzow MR, Othus M, Cripe LD, Gore SD, Lazarus HM, Lee SJ et al. Eastern Cooperative Oncology Group Leukemia Committee. Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group. Br J Haematol. 2010 Jan;148(2):217-25. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07917.x.

3. Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, Gobbi M, Altman JK, Montesinos P et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2014 Jun 20;32(18):1919-26. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8562.

4. Nakao M, Yokota S, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, Kashima K et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia. 1996 Dec;10(12):1911-8.



Resim 1. Olgu 1- Kemik İliği Biopsi Kesitleri: A. İnduksiyon Kemoterapisinin 14. Günü- Hematoksilen & Eozin, B. İnduksiyon Kemoterapisinin 14. Günü- CD-34, C. Kurtarma Tedavisi- Gilteritinib 28. Günü - Hematoksilen & Eozin, D. Kurtarma Tedavisi- Gilteritinib 28. Günü- CD-34 Resim 2. Olgu 2- Kemik İliği Biopsi Kesitleri: A. İnduksiyon Kemoterapisinin 14. Günü- Hematoksilen & Eozin, B. İnduksiyon Kemoterapisinin 14. Günü- CD-34, C. Kurtarma Tedavisi- Gilteritinib 28. Günü - Hematoksilen & Eozin, D. Kurtarma Tedavisi- Gilteritinib 28. Günü- CD-34

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-084 Referans Numarası: 146

CD23 KO-EKSPRESYONU VE DİFFÜZ BÜYÜME PATERNİ GÖSTEREN FOLİKÜLER LENFOMA: 6 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ayşenur Arslan[1], Fatma Keklik Karadağ[1], Tural Pashayev[1], Derya Demir[2], Nur Akad Soyer[1], Fahri Şahin[1], Mahmut Töbü[1], Mine Hekimgil[2], Güray Saydam[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Foliküler lenfoma (FL)'da diffüz büyüme paterni ve CD23 ekspresyonu oldukça nadir görülmekte olup tanısal zorluklara neden olmaktadır. 2009 yılında Katzenberg ve arkadaşları tarafından vaka serisi yayımlanmış ve FL'de diffüz patern daha net olarak tanımlanmıştır. Diffüz pattern FL'de CD23 ekspresyonu izlenirken, t(14;18) IGH/BCL2 translokasyonu bulunmamaktadır. Bu hastalarda ayrıca 1p36 delesyonu varlığı tespit edilmiştir. Biz bu çalışmada kliniğimizde diffüz büyüme paterni gösteren foliküler

lenfoma hastalarını tanı, prognoz ve tedavi yönetimi açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniği'nde diffüz büyüme paterni gösteren 6 FL hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanı aldıkları lenf nodları, FLIPI skorları, hastalığın derecesi ve evresi, immunhistokimyasal parametreleri, Ki67 düzeyi, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, aldıkları tedaviler ve tedavilere yanıtları ayrı ayrı kaydedildi.

Bulgular: İmmunohistokimyasal olarak bcl-6, CD10, CD20 pozitif, bcl-2 negatif ya da zayıf pozitif olan, CD23 ko-ekspresyonu bulunan ve diffüz büyüme paterni gösteren 6 hasta incelendi. Ortanca yaş 54 (39-77) saptandı. Tüm hastalar ingüinal lenf nodundan tanı almışlardı. 4 hasta derece 2'ydi. Tanı anında 4 hasta evre 1A iken, sadece 1 hastada kemik iliği tutulumu mevcuttu ve evre 4'tü. Ortanca Ki67 skoru %25'ti. Sadece bir hastanın LDH değeri normalin üstündeydi. 4 hastaın FLİPİ skoru 0, 1 hastanın FLİPİ skoru 3 saptandı. En yaşlı hasta derece 2 ve evre 4 olup yaygın tutulum ve B semptomları olan hastaya R-CVP protokolü verildi. Evre 1 ve bulky hastalığa sahip olan bir hasta R-CHOP kemoterapisi, lokalize radyoterapi ve idame ritüksimab ile tedavi edildi ve tam remisyon sağlandı. Evre 1A hastalığa sahip 4 hasta lokal radyoterapi ile tedavi edildi. Bu hastaların 3'ünde tam yanıt sağlandı ve tedavisiz izleme alındı. Lokal radyoterapi ile tedavi edilen bir hastada stabil hastalık izlendi. Re-biyopsi ile tanı doğrulandı ve hasta tedavisiz izleme alındı. Çalışmada değerlendirilen 6 hastanın 5'i halen progresyonsuz olarak izlenmektedir. Bir hasta ise tedaviden 2 yıl sonra lenfoma-ilişkisiz bir nedenle kaybedilmiştr.

Sonuç ve Tartışma: Diffüz predominant foliküler lenfoma WHO tarafınca sentrosit ve sentroblastların diffüz büyüme patterni ile karakterize olarak tanımlanmış bir alt gruptur. Tanı için diffüz pattern ve CD23 ko-ekspresyonu gösterilmelidir. 1p36 delesyonu gösterilmeye çalışılmalıdır. T(14:18) yokluğu tanıda önemli bir yol göstericidir. Bu tip FL sıklıkla selim gidişli olup, sıklıkla ingüinal lenf nodundan tanı almakta, hastalık lokal sınırlı kalmakta ve Ki67 indeksleri düşük seyretmektedir. Tedavide lokal radyoterapi çoğu olgu için yeterlidir. Tüm bu bilgiler ışığında bizim olgularımız da literatürü destekler nitelikte olup, nadir görülen bu FL alt tipi için daha fazla olguya ve olgu serilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: foliküler lenfoma, CD23, diffüz büyüme paterni

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-085 Referans Numarası: 274

KARACİĞERDE METASTATİK HASTALIK BENZERİ TUTULUM GÖSTEREN MULTİPL MİYELOM

Serkan Güven, Boran Yavuz, İnci Alacacioğlu, Ahmet Şeyhanlı, Elçin Erdoğan Yücel, Aylin Fatma Karataş, Mustafa Seçil, Sermin Özkal, Fatih Demirkan, Güner Hayri Özsan

9 Eylül Üniversitesi

Multipl miyelom, monoklonal immünoglobulin üreten tek bir plazma hücresi klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize edilir. Farklı şekillerde prezente olabilir. Diffüz hepatik infiltrasyon %50'den fazla olguda gözlenirken nodüler lezyonlar şeklindeki tutulumlar nadirdir ve görüntülemelerde metastatik tümörleri taklit edebilir. Burada radyolojik olarak metastaz lehine yorumlanan biyopsi ile miyelom tutulumu doğrulanan olgu sunulmuştur.

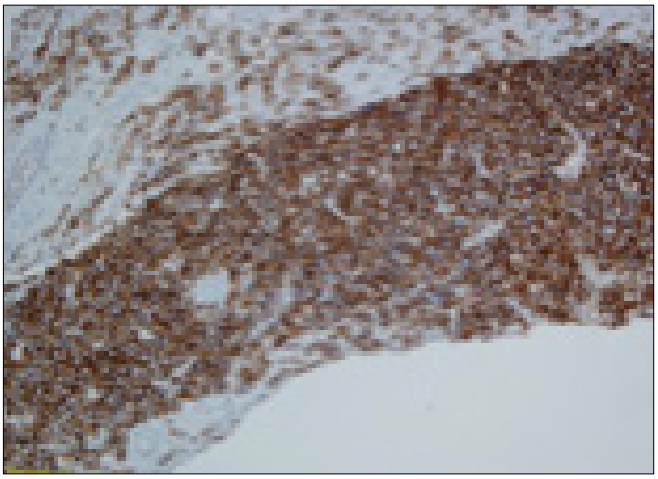
70 yaşında erkek hastaya 2016 yılında sol skapula kemiğindeki fraktür nedeniyle yapılan tetkiklerinde Ig G Lambda tanısı konularak VCD (bortezomib, siklofisfamid, deksametazon) başlandı. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve koroner by-pass öyküsleri olan, çok iyi kısmi yanıt elde edilen hastaya istemediği için periferik kök hücre destekli yüksek doz tedavi uygulanamayarak tedavisi 8 küre tamamlandı. 10 mg/gün lenalidomid idamesine geçildi. İzlemde biyokimyasal progrese olması nedeni ile Lenalodomid dexametazon tedavisi başlanıp 18 ay süreyle uygulandı. Yeniden progrese olan olguda Pomalidomid Dexametazon tedavisine geçildi. Bir yıl sonunda progrese olması nedeniyle Daratumumab bortezomib dexametazon tedavisi başlandı. Tedavinin 3. küründe hiperkalsemi gelişen olguda karfilzomib tedavisine geçildi. Fakat ilk küründe akut koroner sendrom gelişmesi nedeniyle tedaviye devam edilemedi. Endikasyon dışı onam alınarak bendamustin tedavisine başlandı. Bu sırada karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması nedeniyle yaptırılan tüm batın usg'de karaciğerde bilober dağılımlı en büyükleri segment 2-3 düzeyinde yaklaşık 28-35 mm boyutlarında, heterojen iç yapıda, çok sayıda hipoekoik lezyon (metastaz?) rapor edildi. Ayırıcı tanı için üst batın MRI çekildi.

MRI'da En büyüğü segment 4b de 3 cm boyutunda olan bilober dağılım gösteren kontrastlanan metastatik lezyonlar ve her iki lobda en büyüğü 1 cm çapında parankimal kistler izlendi (figür 1). Metastatik lezyonları dışlamak amaçlı tru-cut iğne biyopsisi yapıldı. Biyopside karaciğerde CD56, 38, CD 138 ve lambda hafifi zincir pozitif plazma hücre infiltrasyonu izlendi (figür2A,B,C,D,E). Ki67 proliferatif aktivitesi %75'in üzerindeydi.

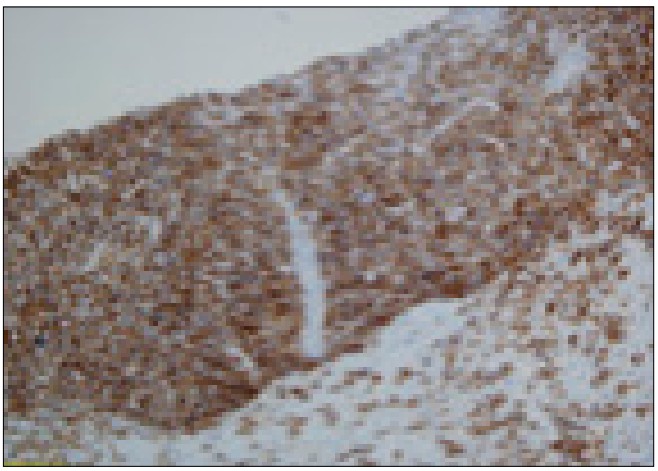
Hasta bendamustin tedavisi altında halen izlemdedir.

Sonuç olarak, izlemde saptanan ekstramedüller / yumuşak doku tutulumu, multipl miyelomada hastalığın saldırgan gidişatının bir göstergesi olabilir. Karaciğer tutulumu nadir olmasına rağmen, görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle daha yaygın hale gelmiştir. Miyelomlu olgularda karaciğerde multifokal lezyonlar şeklinde metastatik lezyonlar ile karışabileceği göz önünde bulundurulmalı, mümkünse biyopsi ile tanı netleştirilmelidir.

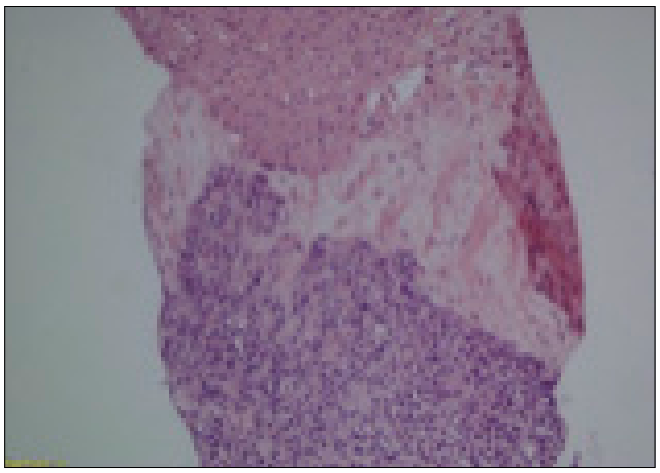
Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, Nodüler Karaciğer Tutulumu



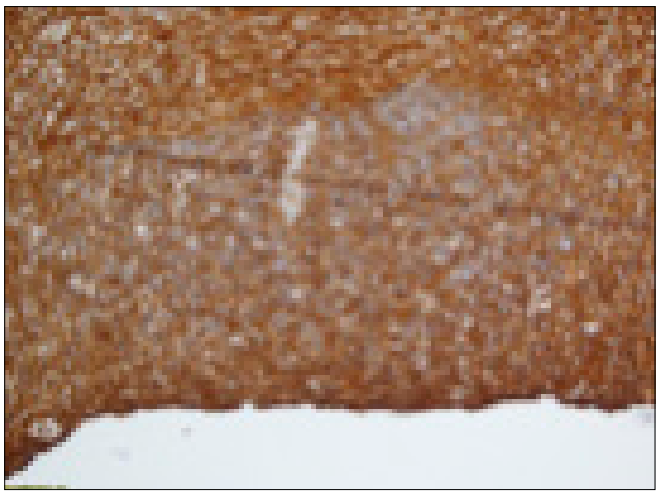
Resim 1. Plazma hücre infiltrasyonu



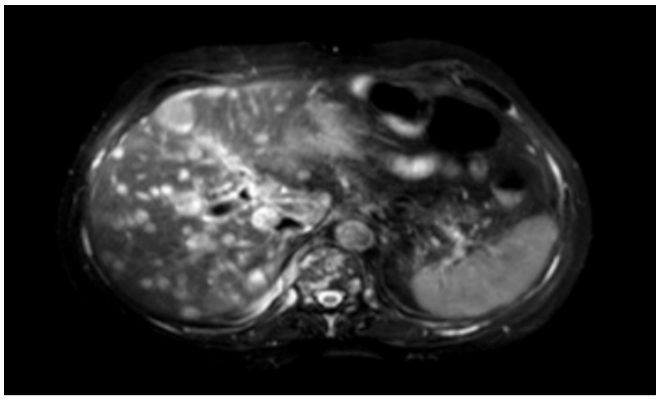
Resim 2. Plazma hücre infiltrasyonu



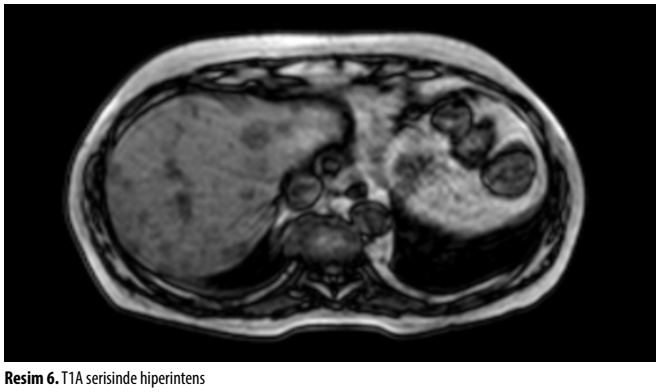
Resim 3. Plazma hücre infiltrasyonu



Resim 4. Plazma hücre infiltrasyonu



Resim 5. T2A serisinde hiperintens,



Resim 6. T1A serisinde hiperintens

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-086 Referans Numarası: 275

RELAPS/REFRAKTER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASINDA İBRUTİNİB MONOTERAPİSİ: İKİ OLGU SUNUMU

Boran Yavuz[1], Ahmet Şeyhanlı[2], Fatih Demirkan[1], Serkan Güven[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Aylin Fatma Karataş[1], Hayri Güner Özsan[1], İnci Alacacıoğlu[1]

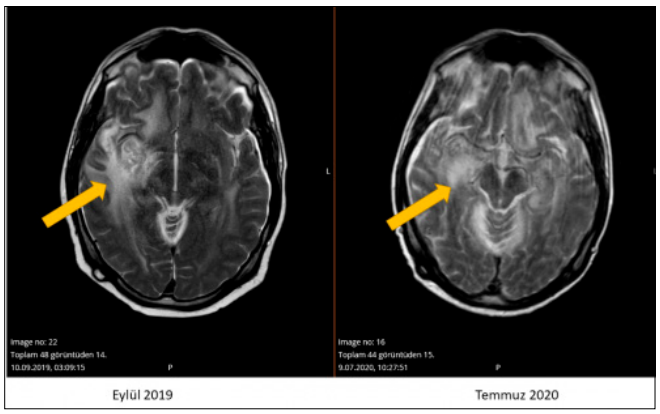
[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Sivas Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği

Primer refrakter ya da nüks santral sinir sistemi lenfomalarında (SSS) prognoz kötü olup optimal kurtarma tedavi stratejileri henüz netleşmemiştir. BCR sinyal yolağında rol oynayan genlerdeki mutasyonların varlığına dayanarak yapılan faz I ve II çalışmalarda bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinibin tek ajan ya da kemoterapilerle kombine klinik etkinliği gösterilmiştir [1, 2]. Burada çoklu sırada kullanılan ibrutinib ile klinik yanıt alınan iki nüks primer SSS lenfoma olgu sunulacaktır. Olgu A: 39 yaşında erkek hasta intrakraniyal kitlesinden alınan biyopsisi ile diffüz büyük b hücreli lenfoma tanısı alıyor. Primer SSS lenfoma tanısı ile hastaya 5 kür yüksek doz metotreksat (8 g/m2) ve arada 45 Gy RT (definitif tüm beyin ışınlaması) uygulanıyor. Progresyon nedeni ile ardından 2 kür MATRix (metotreksat, sitarabin, rituksimab, thiotepa) protokolü verilerek periferik kök hücre destekli yüksek doz KT planlanıyor. Eylül 2019'da pleriksafor ile kök hücre mobilizasyonu yapılıyor. Bu sırada hastalığın yeniden progerese olması üzerine nakil yapılamayan hastaya Kasım 2019'da ibrutinib tedavisi başlanıyor. Ocak 2020'de ibrutinib altında sol frontotemporal subdural kanama nedeniyle opere oluyor, post-op yutma fonksiyonları kaybolduktan sonra gastrostomi ile izleniyor ve ibrutinib tedavisi gastrostomiden devam ediyor ama tedavinin devamında yutma fonksiyonu iyileşen hasta oral beslenmeye ve ibrutinib almaya başlıyor. Temmuz 2020'de ibrutinib altında kontrol beyin MRG'de parsiyel yanıt izleniyor. 2 ay sonra nörolojik durumda kötüleşme olması nedeniyle çekilen beyin BT'de kilte etkisinde artışa bağlı subfalsiyan şift izleniyor, hasta yakınları tarafından operasyona onam verilmiyor. Olgu B: 69 yaşında kadın hasta baş dönmesi şikayeti ile başvurduğu nöroşirurji bölümü tarafından intrakranyal kitle nedeniyle opere ediliyor ve diffüz büyük b hücreli lenfoma tanısı konuluyor. 4 kür yüksek doz metotreksat sonrası yapılan değerlendirmede progresyon izlenmesi nedeniyle otolog kök hücre nakli adayı olmayan hastaya 3600 cGy radyoterapi aldıktan sonra Mayıs 2020'de ibrutinib tedavisi başlanıyor. Tedavinin 1. ayında yapılan MRG değerlendirmesinde minimal yanıt izleniyor. Hastanın takip ve tedavisi ayaktan devam etmektedir. Görüldüğü gibi Olgu A'da 9 aylık ibrutinib tedavisi sonrası parsiyel yanıt izlenmiştir. Bu olgu aynı zamanda SSS lenfomalarında sıklıkla izlenen yutma fonksiyon kaybı gibi durumlarda ibrutinibin alternatif enteral yollarla etkili bir şekilde kullanılabileceğinin de güzel bir göstergesidir. Literatürde nazogastrik tüp ile ibrutinib verilerek tam remsiyon elde edilen SSS mantle hücreli lenfoma olgusu mevcuttur[3]. İbrutinib altında toplam 11 aylık izlem süresi olan Olgu A'da bu tedaviye bağlanabilecek tek komplikasyon olarak subdural kanama izlenmiştir (ibrutinibin anti-trombosit etkilerine bağlı olarak) ama bu komplikasyon cerrahi müdahale ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmiş ve ibrutinib tedavisi devam ettiği halde tekrarlamamıştır. Yaşlı bir hasta olan ve yüksek doz metotreksata yanıtsız olup kurtarma rejimlerini almaya uygun olmayan Olgu B'de tedavinin 1. ayında minimal de olsa tedaviye yanıt görülmesi cesaret vericidir. Olgu A'nın yaklaşık 270 günlük progresyonsuz sağ kalım süresi Freiburg Üniversitesinden yayımlanan seri ile uyumlu gözükmektedir[4]. Sonuç olarak ibrutinib relaps/refrakter çoklu sıra tedavi almış primer SSS lenfoma olgularında da monoterapi olarak klinik etkin gözükmektedir.

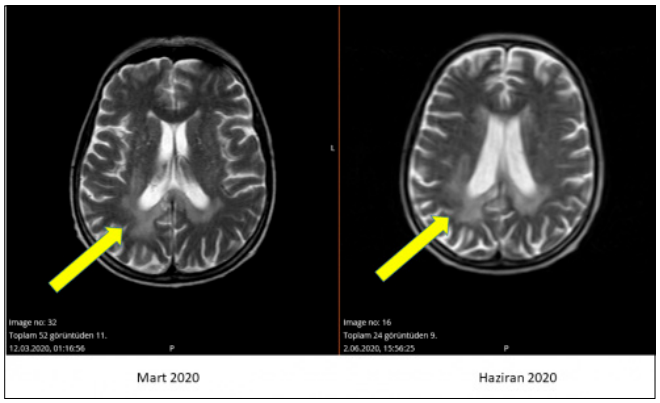
Anahtar kelimeler: Non-hodgkin lenfoma,B hücreli lenfoma, santral sinir sistemi lenfoması, ibrutinib

Kaynaklar

1. Chamoun, K., et al., Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory CNS lymphoma: A retrospective case series. Neurology, 2017. 88(1): p. 101-102.
2. Grommes, C., et al., Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. Blood, 2019. 133(5): p. 436-445.
3. Alsuliman, T., M. Belghoul, and B. Choufi, Ibrutinib Treatment through Nasogastric Tube in a Comatose Patient with Central Nervous System Localization of Mantle Cell Lymphoma. Case Rep Hematol, 2018. 2018: p. 5761627.
4. Lauer, E.M., et al., Ibrutinib in patients with relapsed/refractory central nervous system lymphoma: A retrospective single-centre analysis. Br J Haematol, 2020. 190(2): p. e110-e114.



Resim 1. Olgu A Kasım 2019, Temmuz 2020 Karşılaştırmalı Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleri (Dual Faz)



Resim 2. Olgu B Mart 2020, Haziran 2020 Karşılaştırmalı Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleri (Dual Faz)

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-087 Referans Numarası: 281

ÇOKLU İLAÇ YAN ETKİSİNİN GÖRÜLDÜĞÜ KRONİK MYELOİD LÖSEMİ (KML) YÖNETİMİ: OLGU SUNUMU

Zehra Akşit[1], Hande Oğul Hıncal[2], Ali Çağatay Bozkına[1], Yusuf İzzettin Alihanoğlu[4], Nil Güler[2], İnci Alacacıoğlu[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
[2]Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[4]Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü

KML olgularının sağkalımları bcr-abl1 tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) sonrasında dramatik olarak uzamıştır.TKİ'lerinin güvenlik profilleri önceki tedavilere göre üstündür ve yan etkileri de sıklıkla yönetilebilir. Klinik deneyimlerde İmatinib sonrası periferik ödem ön planda yaşanırken, Dasatinib sonrası plevral efüzyon, Bosutinib sonrası bulantı kusma ishal gibi gastrointestinal yan etkiler, Nilotinib sonrası pankreatit, Ponatinib sonrası kardiyovasküler yan etkiler daha baskın ortaya çıkar. TKİ'lerine intoleran bazı olgularda doz değişikliğine, semptomatik tedavilere rağmen ilaç yan etkisinin üstesinden gelinemeyebilir.Tedaviler hastanın eşlik eden komorbiditelerine göre seçilmeli, yan etkiler ve tedaviye uyumun mutlak gerekliliği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Burada birden fazla TKİ'lere karşı yan etki gelişmiş olgu sunuldu.

Olgu: 75 yaşında hipertansiyon,diyabet,hipotiroidi,koroner arter hastalığı,aritmi komorbiditeleri ve kalp pili olan kadın hastaya Kasım 2018 tarihinde rutin tetkiklerinde saptanan lökositoz (WBC:80.8 K/Ul), trombositoz (PLT:1386 K/Ul) ve LDH:754 U/L yüksekliği ile yapılan tetkiklerde KML tanısı koyularak İmatinib 400 mg /gün başlandı.1.ayında tam hematolojik yanıt elde edildi.3.ayda anjiyoödem tablosu gelişti.Cilt biyopsisi ilaç erüpsiyonu ile uyumlu geldi.İlaca ara verilmesine,doz değişikliklerine ve steroide rağmen tolere edilemedi,akut böbrek yetmezliği tablosu gelişti. İkinci kuşak jenerasyon TKİ Dasatinib 50 mg/gün tedavisine başlandı. Mobitz Tip 2 av blok olan hasta yakın ekg qtc takibi ile tedavi altında izlenirken 1.ayda qtc uzaması (520 mm/sn) saptanması üzerine kardiyoloji önerisi ile Dasatinib kesildi.Bosutinib 500 mg/gün başlandı.T(9,22) IS-NCN değeri %325.55 den %1.18 e geriledi (6.ay).Bosutinibin 2.ayında akut kolesistit gelişerek acil opere edildi.Postop Bosutinib kullanımı devam edildi.Fakat AST, ALT yüksekliği (>3 kat)ve kolestaz enzimlerinde anlamlı yükseklik gelişmesi üzerine tedaviye ara verilerek yakın karaciğer fonksiyon testi (KCFT) izlemi yapıldı.Bosutinib 100 mg/gün doz düşürülerek tedaviye tekrar başlandı.Bulantı kusma karın ağrısı şikayetleri ve KCFT yüksekliğinin devam etmesi ve yapılan tetkiklerde biliyer patoloji, cerrahi komplikasyon saptanmaması üzerine hepatoloji tarafından ilaç ilişkili toksik hepatit düşünüldü.EUS bulguları kronik pankreatit lehine ödematöz pankreas bezi görünümü olarak yorumlandı,ilaç ilişkili pankreatit düşünüldü.Düzensiz aralıklı tedavilere rağmen tanıdan sonraki 8.ayında PCR IS-NCN değeri 0,2471 e kadar geriledi.Gün aşırı kullanım ile KCFT ve kolestaz enzim yüksekliği devam eden hastada T315I mutasyonu bakılarak Ponatinib 45 mg/gün tedavisi başlandı.1.haftasında ılımlı KCFT yüksekliği gelişmesi üzerine gün aşırı kullanıma geçildi.Ponatinib alırken dirençli hipertansiyonları olan hasta kardiyoloji tarafından takibe alındı.3.ayında PCR IS-NCN 0.0936 saptandı.7.ayda akut miyokard enfarktüsü geçirmesi üzerine acil bypass kararı verildi.Aşikar hipotirodi saptandı.TKİ'nin eğilim yaratabileceği düşünüldü.8 ay öncesinde stent öyküsü olan hastada MI sebebi olarak ilaç ilişkili hızlanmış ateroskleroz düşünüldü.Ponatinib tedavisi de kesilerek interferon tedavisi planlandı.

Sonuç: KML tedavisinde kullanılan ikinci ve üçüncü sıra TKİ tedavileri boyunca bazı çalışmalarda hastaların yarısında yan etkiler gözlemlenmiştir.Sıklıkla ilk 3 ayda ortaya çıkan hafif-orta yoğunlukta olan yan etkiler semptomatik tedaviler ile izlenebilirken şiddetli reaksiyonlarda doz azaltımı, tedaviye ara verme gibi seçenekler denenerek hastalar yakın takibe alınması tercih edilebilmekte, yeri geldiğinde hasta morbidite ve mortalitesinde artışa sebebiyet verebilmektedir.TKİ'lerinin özellikle komorbiditeler mevcut olduğunda hayati organları geri döndürülemez bir şekilde etkilediğine dair klinik deneyimler mevcut olup;hangisinin tercih edilmesi gerektiğine ilişkin kararda,hastalıkla ilgili,ilaçlarla ilgili ve hastayla ilişkili değişkenleri dikkate almak gerekmektedir

Anahtar kelimeler: kronik myeloid lösemi,bcr-abl, tirozin kinaz inhibitörleri

Kaynaklar

1- Lauren C,Michael D, John E, Luke A:Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia, Curr Hematol Malig Rep (2016) 11:71–79 DOI 10.1007/s11899-016-0309-2

2- Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. EPIC: A phase 3 trial of ponatinib compared with imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CP-CML). Blood. Abstract 2014;124:519.

3- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369:1783–96. First report on the efficacy and side effects of ponatinib

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-088 Referans Numarası: 76

DİL KÖKÜ BİYOPSİSİ İLE TANI ALAN ALK (-) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA VAKASI

Fatma Yılmaz[1], Murat Albayrak[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Merih Reis Aras[1], Senem Maral[1], Abdülkerim Yıldız[2], Ümit Yavuz Malkan[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Bölümü,ankara,turkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,hematoloji Bölümü,çorum,türkiye

Giriş: İlk kez 1985 yılında tanımlanan anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), non-hodgkin lenfomaların (NHL) %2'lik bir oranla nadir görülen bir alt tipidir. 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "matur lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazmlar" sınıflamasında "matur T ve NK neoplazmlar" grubunda yer alır. Ayrıca anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif, ALK negatif ve meme implantı ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma alt tiplerine ayrılmıştır.

CD-30 ve ALK; anaplastik büyük hücreli lenfomanın patolojisi, tanısı ve tedavisinde anahtar rol oynayan moleküllerdir. ALK (+) ABHL, ALK (-) ABHL'den daha iyi prognoza sahiptir. Hastaların yarısından fazlasında periferal ve mediastinal-abdominal lenfadenopatiler (LAP) görülür. Hastaların yaklaşık %60'ında extranodal tutulum vardır. En sık extranodal tutulum bölgeleri; deri, kemik, karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği ve yumuşak dokudur. Santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde nadiren tutulum görülür. Biz de dil kökü biyopsisi ile tanı alan ALK (-) anaplastik büyük hücreli lenfoma hastamızı literatüre katkı sağlamak amacı ile sunmak istedik.

Vaka Sunumu: 60 yaşında kadın hastanın boyunda şişlik şikayeti ile kulak burun boğaz (KBB) bölümüne başvurduğu, yapılan ayrıntılı muayenesinde tonsillerde şüpheli kitle olması üzerine tonsillektomi yapıldığı ve dil kökü biyopsisi alındığı öğrenildi. Dil kökü biyopsi patoloji sonucu ALK (-) anaplastik büyük hücreli lenfoma olarak raporlanması üzerine, hasta tarafımıza yönlendirildi. Hastaya evreleme amaçlı PET-CT çekildi. PET sonucunda: Sol submandibüler 15x8 mm LAP (SUVmax:4.15), sağ submandibüler 14x10 mm LAP (SUVmax:6.32), sol juguler 27x37 mm LAP (SUVmax:15.91), sol derin servikal 11x8 mm LAP (SUVmax:10.35), sol supraklavikuler 13x10 mm LAP (SUVmax:15.08) saptandı. Kemik iliği tutulumu yoktu. Hasta evre II E ALK (-) ABHL olarak kabul edildi. Hastaya toplam 6 kür CHOEP (siklofosfamid 100 mg/gün, vinkristin 2mg/gün, adriamisin 85 mg/gün, etoposid 150 mg/gün, metilprednizolon 100 mg/gün) tedavisi planlandı. 6 kür kemoterapi sonrası yapılan değerlendirilmesinde tam remisyon saptanan hasta takibe alındı.

Tartışma: Anaplastik büyük hücreli lenfoma nadir görülmesine rağmen klinik seyri itibari ile hızla tanı ve tedavisinin yapılması gereken bir hastalıktır. Deri, kemik, karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği ve yumuşak doku tutulumu sık olsa da santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ve bizim dil kökünden tanı alan vakamızda olduğu gibi daha nadir lokalizasyonlarda da görülebileceği de akılda tutulmalıdır.CHOP/CHOEP(Siklofosfamid,Doksorubisin,Vinkristin,Prednizon/ Siklofosfamid,Doksorubisin, Vinkristin,Etoposid,Prednizon)gibi antrasiklin bazlı protokoller tedavinin temelini oluşturmaktadır.Non-CHOP indüksiyon rejimleri;ifosfamid,karboplatin,etoposide(ICE),ICE+Intratekal metotreksat sonrasıotolog kök hücre nakli/allojenik kök hücre nakli de kullanılabilir.Bu protokoller ve yeni tedavi ajanları(pralatreksat,ibrutinib vb.) ile tedavilere rağmen ABHL da erken tanı çok önemli bir yer tutmaktadır.

Anahtar kelimeler: ALK(-) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA,DİL KÖKÜ

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-089 Referans Numarası: 78

PRİMER MYELOFİBROZİS İLE POST POLİSİTEMİA VERA / ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ MYELOFİBROZİS TANILI HASTALARIN ANALİZİ

Pınar Akyol, Abdulkerim Yıldız, Murat Albayrak, Hacer Berna Afacan Öztürk, Senem Maral, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Buğra Sağlam, Mesut Tığlıoğlu, Ümit Yavuz Malkan

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Kemik iliğinde fibrozisle karakterize olan myelofibrozis (MF), de novo (primer) ortaya çıkabileceği gibi, polisitemi vera (PV) veya esansiyel trombositemi (ET) klinik seyrinde sekonder olarak da gelişebilir. PMF ve post-PV/ET MF, klinik seyir ve laboratuvar bulguları ile birçok ortak özellik barındırır. Ancak bu hastalar arasındaki etiyolojik veya morfolojik farklılıkları gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; bu iki hasta grubunun hemogram ve rutin biyokimyasal parametrelerin,, JAK-2 V617F gen mutasyonu varlığı ve alel yükünü, dalak boyutlarını, tromboembolik komplikasyonları ve tedavi modalitelerini karşılaştırmak ve ayrıca klinik seyir, lösemik transformasyon ve genel sağkalımları analiz etmekti.

Yöntem: Bu retrospektif çalışma, 2008-2019 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğinde PMF ve post-PV / ET MF tanısı alan hastaları kapsamaktadır. Çalışmada herhangi bir dışlama kriteri belirlenmedi. Yaşayan hastaların tüm verileri son poliklinik kontrolüne kadar incelendi ve ölen hastaların tüm verileri ölüm tarihine kadar incelendi. Genel sağkalım (GS) tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. PMF ve post-PV / ET MF hastaları retrospektif olarak demografik, laboratuvar parametreleri ve klinik özellikler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: 16 PMF ve 15 post-PV / ET MF dahil olmak üzere toplam 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi 31.1 aydı. JAK-2 V617F gen mutasyonu, PMF hastalarının 10 (%62.5)'unde; post-PV/ET MF hastalarının ise 12'sinde (%80) pozitif olarak izlendi. PMF de ilk sıra tedavi olarak en sık hidroksiüre kullanılmışken (%81,3), post ET/PV MF de ruksolitinib tercih edilmiştir (%53,3). Takip süresi boyunca PMF hastalarının %12.5'inde, post-PV/ET MF hastalarının %.13.3'ünde tromboembolik komplikasyon gelişti ve bu iki grup arasında tromboembolik komplikasyon yüzdesi açısıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Takip süresi boyunca PMF grubundan 1 (%6.25) hastada akut myeloid lösemi transformasyonu gözlendi. Hastaların genel sağkalımı, PMF grubunda ortalama 28.7 ay ve post-PV / ET MF grubunda ortalama 18.5 aydı. Log Rank testi sonucunda genel sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p> 0.05).

Tartışma: PMF ve post-PV/ET MF hastalarının hemogram ve biyokimyasal değerler, JAK-2 V617F mutasyonu ve allel yükü, dalak boyutları gibi klinik özelliklerini benzer saptadık. Ayrıca hastaların tromboembolik komplikasyonlar, akut lösemi dönüşümü ve sağkalım açısından benzer klinik seyir gösterdiğini bulduk. PV ve ET hastalarında MF gelişirse prognozun kötüleşeceği ve sağkalımın azalacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle bu hastalar MF gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Esansiyel trombositoz, polistemi vera, myelofibrozis

Kaynaklar

1. Boiocchi L, Mathew S, Gianelli U, Iurlo A, Radice T, Barouk-Fox S, et al. Morphologic and cytogenetic differences between post-polycythemic myelofibrosis and primary myelofibrosis in fibrotic stage. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26(12):1577-85.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.
3. Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(9):2954-70.
4. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(4):392-7.
5. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014;124(16):2507-13; quiz 615.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-090 Referans Numarası: 79

NADİR BİR VAKA: SPONTAN TİBİA KIRIĞI İLE PRESENTE OLAN RİCHTER SENDROMU

Pınar Akyol, Murat Albayrak, Abdulkerim Yıldız, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Senem Maral, Hacer Berna Afacan Öztürk

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara

Giriş: Yetişkinlerde en sık görülen lösemi türü kronik lenfositik lösemi (KLL)'dir. Richter sendromu (RS), kronik lenfositik lösemi / küçük lenfositik lenfoma (SLL)'nın agresif lenfoid maligniteye dönüşümüdür. RS insidansının geniş serilerde %1 ila%9 arasında değiştiği bildirilmiştir. KLL, en sık (vakaların%90-95'inde) diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)'ya dönüşür. RS genellikle ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri, masif splenomegali ve hızla büyüyen lenf nodları (LN) ile kendini gösteren, agresif bir klinik seyir ile karakterizedir. RS en sık LN'larını ve kemik iliğini tutar, ancak gastrointestinal sistem, deri, karaciğer veya tonsiller gibi ekstra nodal lokalizasyon infiltrasyonları da görülebilir. Biz, kemik tutulumu ile tanı alan RS vakamızı sunmak istedik. Bildiğimiz kadarıyla, RS'de kemik tutulumu literatürde daha önce bildirilmemiştir.

Olgu: 66 yaşında kadın hasta 2 yıl önce evre 2 KLL tanısı aldı ve 18 ay boyunca tedavisiz izlendi. Teşhisten 18 ay sonra sağ tibiada spontan kırık gelişti. Radyografik incelemede kırık hattında da kemik lezyonu tespit edildi (şekil 1-2). Hasta opere edildi ve lezyon ortopedi ve travmatoloji bölümü tarafından tamamen eksize edildi. Kemik lezyonunun patolojisi DBBHL olarak raporlandı. PET-BT taraması ile, tibiadaki lezyona ek olarak boyun ve mediastende artmış FDG alımı olan multiple lenfadenopatiler (LAP) saptandı. Hastaya RS; evre-4 DBBHL teşhisi kondu ve R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) kemoterapisi planlandı. 6 kür kemoterapi sonrasında LAP'ler tamamen geriledi. Ayrıca B semptomları da kayboldu. PET-BT görüntülemesine göre hasta tam remisyon olarak kabul edildi.

Sonuç: RS, agresif klinik seyir, düşük tedavi yanıt oranları ve azalmış sağkalım ile karakterize heterojen bir hastalıktır. LN ve kemik iliği esas olarak tutulur, ancak ekstra nodal tutulum da gözlenir. Hastamız kemik tutulumu olan ilk RS vakasıdır. Bu bağlamda hematolojik hastalıklarda multisistemik yaklaşımı göz ardı etmemek önemlidir.

Anahtar kelimeler: kemik tutulumu, kronik lenfositik lenfoma, ritchter sendromu

Kaynaklar

1. Richter, M.N., Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. The American journal of pathology, 1928. 4(4): p. 285.
2. Molica, S., A systematic review on Richter syndrome: what is the published evidence? Leukemia & lymphoma, 2010. 51(3): p. 415-421.
3. Omoti, C.E. and A.E. Omoti, Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. British journal of haematology, 2008. 142(5): p. 709-716.
4. Rossi, D., et al., Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. British journal of haematology, 2008. 142(2): p. 202-215.

Resim 1. Direk grafide kemik lezyonu

Resim 2. Direk grafide kemik lezyonu

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-091 Referans Numarası: 284

OLGULARLA HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM YÖNETİMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Aylin Fatma Karataş[1], Boran Yavuz[1], Elçin Erdoğan Yücel[1], Gerçek Can[2], Serkan Güven[1], Fatih Demirkıran[1], Hayri Güner Özsan[1], İnci Alacacıoğlu[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı

Hipereozinofilik sendrom (HES) periferik kanda eozinofil sayısının 1.5 × 10^9/L üzerinde olduğu ve ikincil bir sebebin ortaya konamadığı multiorgan tutulumları ile seyreden nadir görülen heterojen hastalık spektrumunu tanımlar[1]. HES'in myeloid, lenfosittik klinik varyantları, ailesel ve idiyopatik formları bulunmaktadır. FIP1L1/CHIC2/PDGFRA-PDGFRB füzyon genleri eşlik edebilir [2]. Glukokortikoidler, sitotoksik ve immünomodulatuar ajanlar gibi konvansiyonel tedaviler değişken etkinliklere ve anlamlı toksisitelere sahiptir. [3]. Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ) gibi güncel tedaviler ile Kliniğimizde takipli 3 vaka sunulacaktır.Olgu A:34 yaşında kadın hasta astım tanısı ile dış merkezde 5000/mikroL üzeri eozinofili nedeni ile araştırılırken kemik iliğinde eozinofil ve öncüllerinde artış, FIP1L1/CHIC2/PDGFRA-PDGFRB mutasyonlarında pozitiflik bulunması üzerine steroid tedavisi başlanmış. Bu sırada serebrovasküler olay geçirip intrakardiyak trombüs saptanan hastada steroidin komplikasyonları nedeni ile mutasyon sonucu alınınca imatinib 100 mg/güne geçilmiş. İmatinib doz artımına rağmen yanıt alınmayan hastada hidroksiüre tedavisi uygulanmış. Hasta kliniğimize başvurduğunda interferon alfa-2a tedavisine geçildi. 6 ay remisyonda izlemde iken ishal, bulantı, kusma şikayetleri ve ciltte eritemli zeminde yaygın püstüler lezyonları olması ve eozinofil düzeylerinin tekrar artması üzerine dasatinib indikasyon dışı onamı alındı. Dasatinib ve düşük doz steroid tedavisi altında remisyonda izlemdedir. Olgu B: 48 yaşında erkek FMF nedeni ile romatoloji polikliniğinde takipli iken saptanan eozinofili ile tetkik için tarafımıza yönlendirildi. Hastanın 3 yıl öncesinde yapılan apendektomi materyalinde eozinofilik infiltrasyon ve AA tip amiloid saptandığı görüldü. Yakın dönemde yapılan atriyal ve mitral kapak replasmanı öyküsü olan hastanın miyokard biyopsisinde de AA tip amiloid saptandı. Çoklu organ tutulumları olan hastanın FIP11L1/CHIC2/PDGFRA-PDGFRB mutasyonları negatif izlendi. Steroid tedavisi ile eozinofilisi düzelen hastanın doz azaltıldığında yeniden eozinofili gelişmesi, steroid bağımlılığı nedeni ile indikasyon dışı onam ile tirozin kinaz inhibitörü başlandı. İmatinibin 4.ayında yeniden eozinofili gelişen hastada interferon-alfa ve düşük doz prednol tedavisine geçildi. Hasta remisyonda izlemdedir.Olgu C: 65 yaşında kadın hasta, ciltte ortaya çıkan lezyonları nedeniyle tetkik edilirken eozinofili saptanması üzerine tarafımıza yönlendirildi. Sistemik tutulumu olmayan hastanın kemik iliği aspirasyonunda eozinofil artışı dışında patoloji saptanmadı. Cilt biyopsisi morfea ile uyumlu gelen hastada romatoloji tarafından skleroderma düşünülmeyerek hipereozinofili cilt tutulumu ön tanıları ila tarafımıza yönlendirildi. FIPL1/CHIC2/PDGFRA-PDGFRB mutasyonları negatif izlendi. Steroid tedavisi başlanan hastada yan etkiler nedeniyle interferon-alfa tedavisine geçildi. Eozinofilisi gerileyen cilt lezyonlarında kısmi yanıt alınan hastada interferona sekonder karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gelişmesi üzerine tedavi durduruldu. İndikasyon dışı onam alınarak ruksolitinib tedavisine geçildi. Cilt lezyonlarında gerileme izlendi. Hasta kısmi yanıtlı izlemdedir. Sunulan 2 olgumuzda multiorgan tutulumu olup FIP1L1/CHIC2/PDGFRA-PDGFRB mutasyonları pozitif saptanan olgu tirozin kinaz inhibitörü tedavisine, negatif saptanan diğer olgu ise interferon-alfa tedavisine daha iyi yanıt vermiştir. Kronik cilt lezyonları ile giden olgumuzda ruksolitinib tedavisi ile Brett King ve ark. serisinde olduğu gibi iyi yanıt alınmıştır[4]. Farklı etiyolojilere sahip HES'te, imatinib duyarlı mutasyonlar dışında, hangi tedavilerden yanıt alınabileceğini gösteren faktörler hala net değildir. Nadir görülen bu hastalıkta yan etkisi en düşük olacak doğru tedavinin seçimi önemlidir

Anahtar kelimeler: eozinofili, tirozin kinaz inhibitörü

Kaynaklar

1. Chusid, M.J., et al., The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore), 1975. 54(1): p. 1-27.
2. Cools, J., et al., A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med, 2003. 348(13): p. 1201-14.
3. Podjasek, J.C. and J.H. Butterfield, Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. Leuk Res, 2013. 37(4): p. 392-5.

4. King, B., A.I. Lee, and J. Choi, Treatment of Hypereosinophilic Syndrome with Cutaneous Involvement with the JAK Inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib. J Invest Dermatol, 2017. 137(4): p. 951-954.

Tablo 1. Hastaların demografik, organ tutulumu ve tedavi durumları

	Yaş	Cinsiyet	Organ Tutulumu	Tromboz	Daha Önce Kullanılan Tedaviler	Mevcut Tedavi
Olgu A	34	Kadın	Kalp, Akciğer, GİS, Cilt	Var	İmatinib, interferon-alfa	Dasatinib, hidroksiüre, steroid
Olgu B	48	Erkek	Kalp, Akciğer, GİS?	Yok	İmatinib	İnterferon-alfa, steroid
Olgu C	65	Kadın	Akciğer, Cilt	Yok	Steroid, interferon-alfa	Ruxolitinib

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Yüksek Doz Tedaviler

P-092 Referans Numarası: 286

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI TROMBOSİTOPENİDE ELTROMBOPAG KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melda Özkan, Selim Sayın, Tuba Bulduk, Büşra Akay Hacan, Alparslan Merdin, Meltem Aylı

Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş: Transplantasyon sonrası trombositopeni önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası trombositopeni, greft-versus- host hastalığı (GVHH), ilaçlar, immünolojik sebepler ve yaklaşık %20 hastada da azalmış greft fonksiyonu ile ilişkili olarak görülebilmektedir. Eltrombopag immun trombositopenik purpura tedavisinde kullanımı onaylanmış bir trombopoietin reseptör agonistidir. Son yıllarda aplastik anemi (AA) tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir. AHKHN sonrası trombositopenide eltrombopag kullanımında merkez deneyimimizin aktarılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde AHKHN uygulanmış ve takibinde trombositopeni nedeni ile eltrombopag tedavisi uygulanmış 4 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: AHKHN yapılan 4 hastanın 2'si AML, 1 hasta ALL, 1 hasta AA tanısına sahipti. Tüm AHKHN olgularında trombosit engraftmanı gerçekleşmiş olup takipleri sırasında gelişen trombositopenileri azalmış greft fonksiyonu ile ilişkilendirildi. Nakil öncesi trombositopenileri yoktu ve kemik iliği selülariteleri >%25 olarak değerlendirildi ve megakaryosit sayıları ve morfolojileri normaldi. Hastalara ortalama $4.0x10^6$ CD34(+) kök hücre verildi. Hastalarda nakil sonrası eltrombopag kullanımı için endikasyon dışı onay alınarak 50 mg/gün dozu ile başlandı. Yanıt alınamayan hastalarda her 14 günde 1, 25 mg/gün doz artımına gidildi. Bir AML hastasında eltrombopag ile ilişkilendirilen diyare nedeni ile tedavi erken dönemde kesildi. AA tanısı ile takip edilen hastada nakil sonrası 2.ayında trombositopeni gelişmiş olup 1 aylık eltrombopag 50 mg/gün dozunda kullanım sonrası trombosit değeri normal sınıra ulaşmıştır. Hastanın tedavisi 1 ayın sonunda kesilmiş olup trombosit yanıtı devam etmektedir. Diğer AML ve ALL hastalarımız ise 100 mg/gün eltrombopag almakta olup trombosit transfüzyon ihtiyaçları devam etmektedir. Ancak bu iki hastada takipleri sırasında GVHH ve sitomegalovirüs enfeksiyonu ile komplike olmuştur.

Tartışma: AHKHN sonrası azalmış greft fonksiyonu ile ilişkilendirilmiş trombositopenilerde eltrombopag kullanımı ile trombosit sayılarının arttığını gösteren yayınlar olsa da bizim hastalarımızda eltrombopag ile yanıt alınamamıştır. Bu durum AHKHN'de trombositopeni gelişiminin kompleks ve multifaktöriyel olması nedeni ile olabilir. Yapılan çalışmalarda eltrobopag tedavisi öncei kemik iliğinde megakaryosit sayısı daha fazla olan hastalarda daha hızlı yanıt alındığı gösterilmiştir. Bu durum araya giren GVHD ve diğer trombositopeni yapan nedenlerin eltrombopag yanıtını etkilediğini göstermektedir. Ancak yinede AHKHN sonrası trombositopenide eltrombopag kullanımı elimizde önemli bir seçenek olarak bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, trombositopeni, eltrombopag

Erişkin Akut Lösemiler

P-093 Referans Numarası: 288

BLİNATUMOMAB İLİŞKİLİ SİTOKİN FIRTINASI: STEROİD İLE YÖNETİM

Boran Yavuz, Aylin Fatma Karataş, Elçin Erdoğan Yücel, Serkan Güven, Fatih Demirkan, İnci Alacacıoğlu, Hayri Güner Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

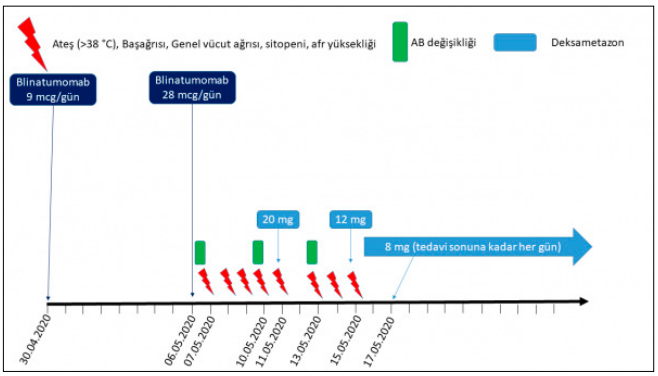
Blinatumomab değişik bölgeleri ile T hücreler üzerindeki CD3 ve B hücreleri üzerindeki CD19'u tanıyan bispesifik bir monoklonal antikordur ve ülkemizde ve dünyada relaps/refrakter B prekürsör akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. İlacın yol açtığı sitokin salınım sendromu ilacın Faz II sürecinde ortaya konmuş olup IL-6, IL-10 ve IFN-gamma salınımı ile karakterizedir[1]. 34 yaşında erkek hasta Ocak 2020'de hastanemiz acil servisine ateş halsizlik şikayeti ile başvurdu. Pansitopenik olarak izlenen hastanın öyküsünde Ocak 2019'da Ph+ B-Akut lenfoblastik lösemi tanısı aldığı 8 kür HyperCVAD tedavisini suç öyküsü nedeniyle düzensiz olarak aldığı, sosyal sigorta problemi nedeniyle tirozin kinaz inhibitörü tedavisi alamadığı, pulmoner aspergillozun sekonder profilaksisi için oral vorikonazol kullandığı görüldü. Kemik iliği aspiratı ile relaps B-ALL tanısı konulan hastaya Ocak 2020'de FLAG-IDA tedavisi verilerek morfolojik tam remisyon elde edildi. Dasatinib tedaviye eklendi. 10/10 uyumlu akraba dışı kök hücre donörü bulunan hasta donörün mobilizasyonu yapılırken Nisan 2020'da relaps oldu ve blinatumomab başlandı. 30.04.2020'de 9 mcg/gün infüzyona başlandıktan sonra 06.05'de 28 mcg/gün dozuna çıkıldı, doz artışı sonrası ateş, şiddetli baş ve genel vucüt ağrısı tarifleyen hastanın akut faz reaktanlarında artış izlendi. Kan ve idrar kültürlerinde üremesi olmayan hastanın kranyal görüntülemesinde patoloji saptanmadı. Geniş spektrumlu antibiyotikler ve antifungal tedavi altında CRP progresyonu devam eden hastada sitokin salınım sendromu düşünüldü. Hastanın infüzyon sürecindeki yönetimi aşağıdaki şekil ile gösterilmiştir.

Tedavinin 12., 16. günlerinde ve 18. gününden itibaren her gün düşük doz steroid tedavisi alan hastanın ateşi düşmüş, ağrıları gerilemiş, sitopenileri tekrarlamamıştır. Tedavi bitimi sonrası alınan kemik iliği aspiratında morfolojik tam remisyon izlenmiş ve hastada allojeneik kök hücre nakli ile tedaviye devam etmiştir. Blinatumomaba bağlı sitokin salınım sendromunda destek tedavinin yanısıra steroidler, tosilizumab, ilacın kesilmesi gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Hastada steroid tedavisine iyi yanıt alınmış, blinatumomab tedavi etkisizliği izlenmemiştir. Steroidlerin blinatumomab etkisi ile aktive olan T hücre popülasyonunda negatif etki yaratacağı korkusu olsa da mevcut klinik verilerin ışığında teorik bir çekince olarak kalmıştır[2].

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, sitokin salınım sendromu

Kaynaklar

1. Klinger, M., et al., Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood, 2012. 119(26): p. 6226-33.
2. Marini, B.L., et al., Successful reintroduction of blinatumomab in a patient with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia following grade 4 cytokine release syndrome. J Oncol Pharm Pract, 2018. 24(1): p. 67-73.



Şekil 1. Blinatumomab infüzyon süreci yönetimi

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-094 Referans Numarası: 15

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARINDA BRUSELLOZ VE HEPATİT B VİRÜSÜ SEROPOZİTİFLİĞİ SIKLIĞI

Ömer Ekinci[1], Senar Ebinç[2], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünümlü neoplastik lenfositlerin periferik kan, kemik iliği, lenf düğümü, dalak ve karaciğer gibi lenfoid bileşimi olan dokularda artışı ile karekterize bir hastalıktır. KLL hastalarında hücresel ve humoral immün yanıtta defektler görülmektedir. Bu immun yetmezlik durumda özellikle gram pozitif ve negatif bakteriyel enfeksiyon sıklığının arttığı bilinmekte birlikte bruselloz gibi zoonozların ve hepatit B virüsü (HBV) gibi viral enfeksiyonların artışı ile ilgili bilgiler net değildir. Bu çalışmada KLL tanılı hastalarda bruselloz ve HBV seropozitivite sıklığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 2005-2019 yılları arasında hematoloji kliniğimizde takip edilen KLL tanılı 18 yaş ve üstü büyük hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri ve laboratuvar sonuçları poliklinik takip dosyalarından veya hastane sistemindeki veriler üzerinden retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar içerisinde HBsAg, anti-HBs, ve bruselloz için tetkik edilen hastaların test sonuçları kaydedildi. Hastaların serumları, Enzyme Linked Immunosorbend Assay (ELISA) (ARCHITECT i1000 SR Immunoassay Analyzer, Abbott Diagnostics, Almanya) yöntemiyle hepatit B enfeksiyonunun serolojik göstergeleri olan HBsAg, Anti-HBs titrelerinin saptanması için analiz edildi. Bruselloz enfeksiyonu için, dünyada da en çok kullanılan tanı tetkiki olan serum (Wright) aglütinasyon testi kullanıldı. Bu test ile elde edilen 1/160 ve üzeri titreler pozitif olarak kabul edildi.

Bulgular: KLL tanılı 188 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunların 56 (%29.8)'sı kadın, 132 (%70.2)'si erkek idi. Hastaların median yaşı 62 (range: 33-92) idi. Tanı anındaki tam kan sayım parametreleri olarak; median lökosit sayısı 54.4×10^9/L, median lenfosit sayısı 42.3×10^9/L, median trombosit sayısı 148×10^9/L, median hemoglobin düzeyi 13.4 g/dL idi. Hastaların 142'sine HBsAg ve anti-HBs bakılmıştı. HBsAg kadınların 5 (%3.52)'inde, erkeklerin 11 (%7.75)'inde, toplamda 16 (%11.27) kişide pozitif idi. Anti-HBs antikoru kadınların 32 (%22.54)'sinde, erkeklerin 73 (%51.41)'ünde, toplamda ise 105 (73.95) kişide pozitifti. Wright aglütinasyon testi 82 kişide bakılmıştı. Kadınların 3 (%3.66)'ünde, erkeklerin 1 (%1.22)'inde, toplamda 4 (%4.88) kişide Wright testi pozitif saptandı.

Tartışma ve Sonuç: KLL'de hastalığın doğası gereği oluşan immün sistem bozuklukları hastayı enfeksiyonlara karşı açık hale getirmektedir. Dolayısıyla bir kısım hasta ağır enfeksiyon kliniği ile kaybedilmektedir. Aynı bölgede yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile karşılaştırıldığında; çalışmamızdaki Wright aglütinasyon testi pozitiflik oranı literatürde sunulan veriler ile uyumlu idi. KLL'deki B semptomlarına benzer klinik bulgularla ortaya çıkan ve endemisitesi yüksek olan bölgelerde azımsanmayacak sıklıkta izlenen bruselloz hastalığının KLL tedavisi başlanmadan önce laboratuvar bulguları ile ekarte edilmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki HBsAg pozitiflik oranı ise aynı bölgede yapılan çalışmalarda sunulandan daha yüksek olarak izlendi. Bu durumun KLL nedeni ile oluşan immün defekt veya tedavide kullanılan ilaçların oluşturdukları immünosupresif tablonun HBV bulaş riskini artırması veya viral reaktivasyon ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfosik lösemi, Bruselloz, Hepatit B virüs seroprevalansı

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-095 Referans Numarası: 14

COVİD-19 ENFEKSİYONU İLİŞKİLİ OTOİMMÜN TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: OLGU SUNUMU

Fehmi Hindilerden[1], İpek Yönal Hindilerden[2], Emre Akar[1], Kadriye Kart Yaşar[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği
[2]İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobioloji Ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Giriş: Trombotik trombositopenik purpura (TTP), mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni varlığıyla karakterizedir. Otoimmün hastalıklar, gebelik, kanser, ilaçlar, transplantasyon ve enfeksiyonlar gibi predispozan durumlarla ilişkilendirilmiştir. Viruslerin, TTP gelişmesine neden olabileceği bildirilmiştir. Literatürde sadece bir adet Covid-19 enfeksiyonu ilişkili TTP olgusu bildirilmiştir.

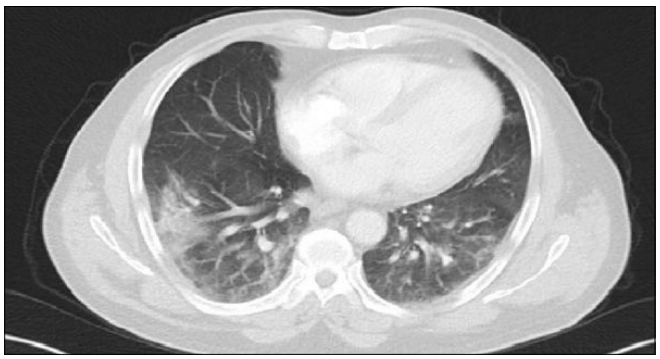
Olgu: Hipertansiyon dışında bilinen hastalığı olmayan hasta 5 gün evvel ilerleyici yorgunluk ve kuru öksürük yakınmasıyla acil tıp kliniğine başvurdu. Fizik muayenede hasta uykuya meyilli idi. Hasta soluk ve ikterik görünümdeydi. Ateş 37.6°C saptandı; solunum hızı 27/dakika saptandı. Oskültasyonda her iki akciğer alt zonlarda ince krepitan raller duyuldu. Kontrastlı kraniyal MR görüntülemede özellik saptanmadı. Nazofarinks sürüntü örneği Covid-19 PCR pozitif rapor edildi. Kontrastsız toraks HRCT incelemesinde her iki akciğer bazalde buzlu cam opasiteleri saptandı (Resim 1). Covid-19 pnömonisi tanısıyla hastaneye yatırılarak favipravir, hidroksikorokin ve azitromisin başlandı. Hasta kabulünde kan sayımında: Hgb 6,6 g/dL, MCV 102 fl, Htc 19 %, total lökosit 3700/mm^3, nötrofil 1960/mm^3, lenfosit:1590/mm^3 ve trombosit 62,000/mm^3 saptandı. Protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normaldi. Fibrinogen normal saptandı. D-Dimer hafif yüksekti (1.2 µg/ml). Biokimya testlerinde LDH: 1108 U/L (135-248), ferritin: 666 ug/L (23-336), total bilirubin 2,6 mg/dl (0-1,2), indirekt bilirubin 2,2 mg/dl (0-1,2) ve haptoglobin 8 mg/dl (30-200) saptandı. Retikülosit sayısı yüksek (retikülosit yüzdesi: %8 ve mutlak retikülosit: 150×10^9/L) saptandı. Direkt Coombs testi negatif saptandı. Çevre kan yaymasında polikromazi mevcuttu ve fragmente eritrositler saptandı (Resim 2). Uykuya meyil tablosu olup mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni saptanan hastada otoimmün TTP düşünüldü. ADAMTS-13 aktivitesi ve ADAMTS-13 inhibitörü için kan örneği alınarak günlük tek plazma hacmi eşdeğeri taze donmuş plazma ile plazma değişimi (PD) başlandı. Eş zamanlı metilprednizolon (MP) 1 mg/kg/gün ve folik asit başlandı. Ardışık 3 PD sonrası trombosit sayısı 130,000/mm^3 saptandı ve LDH düzeyi 525 IU/L'ye geriledi. Hastanın şuur durumu tamamen düzeldi. ADAMTS-13 aktivitesi ve inhibitörü sırasıyla %0,2 (normal aralık: %40-130) ve >90 U/ml (normal aralık: <12U/ml) saptandı ve otoimmün TTP tanısı kesinleşti. Otoimmün TTP ile ilişkili olabilecek viral, otoimmün ve habis hastalıklar açısından yapılan taramada özellik saptanmadı. PD tedavisinin 7. günü itibariyle LDH düzeyi normal saptandı ve 2 ardışık gün trombosit sayısı 150,000/mm^3 saptandı. PD sıklığı azaltılmaya ve MP dozu azaltılmaya başlandı. Toplam 11 PD sonrası PD tedavisi sonlandırıldı. Yatışın 21.gününde taburcu edildiğinde kan sayımında: Hgb 10,6 g/dL, Htc %31, total lökosit 11670/mm^3, nötrofil 7920/mm^3, lenfosit:2300/mm^3 ve trombosit 398,000/mm^3 saptandı. Retikülosit sayısı normal saptandı (80×10^9/L). Biokimya testlerinde LDH ve bilirubin tamamen normal saptandı.

Tartışma: Covid-19 enfeksiyonu seyrinde Guillain-Barré ve antifosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalıklar bildirilmiştir. Bunun yanısıra Covid-19 ilişkili otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni tarif edilmiştir. Hastamızda sekonder TTP ilişkili diğer viral etkenler, lenfoproliferatif hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve kollajen vasküler hastalıklar ekarte edildildiğinden olgumuzda gelişen TTP'nin Covid-19 enfeksiyonunca tetiklendiği düşünülmüştür. Olgumuz, Covid-19 ilişkili olası immün aracılı hematolojik komplikasyonların tanınmasının önemine işaret etmektedir.

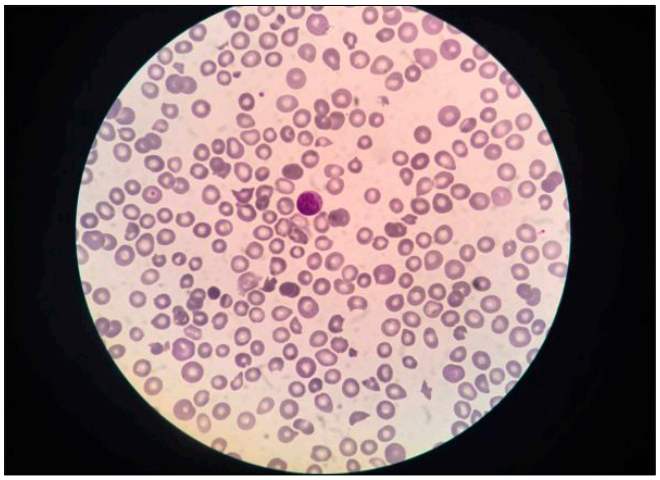
Anahtar kelimeler: Covid -19, trombotik trombositopenik purpura

Kaynaklar

1. Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19.N Engl J Med. 2020;382(18):e43.



Resim 1



Resim 2

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-096 Referans Numarası: 82

MULTİPLE MYELOM İLE TAKİP EDİLEN OLGULARDA SOLİD MALİGNİTE GÖRÜLME SIKLIĞI VE DAĞILIMI

Tuğba Şahin[1], Vefki Gürhan Kadıköylü[2], Ali Zahit Bolaman [3], İrfan Yavaşoğlu[3], Nesim Akın[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,dahiliye Anabilim Dalı,aydın
[2]Özel Kent Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı,izmir
[3]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,hematoloji Bilim Dalı,aydın

Amaç: Multipl myelom (MM) monoklonal immunoglobulin salgılayan plazma hücresi klonunun neoplastik proliferasyonu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. MM yaşlı yetişkinlerin hastalığıdır. Hematolojik maligniteler içinde görülme sıklığı giderek artmaktadır. Hastalığın patogenezi heterojen olup, premalign olarak isimlendirilen MGUS (Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati)'dan semptomatik MM gelişmesine kadar farklı evreleri mevcuttur. MM ile birlikte senkronize tanı alan solid maligniteler ve tedavi sürecinde ortaya çıkan sekonder solid organ maligniteleri görülebilmektedir. Çalışmamızda MM'da sekonder solid organ malignite sıklığı ve dağılımına bakmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmamızda Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 1 Ocak 2004 ve 1 Şubat 2020 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve 2014 yılında Uluslararası Myelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilen tanı kriterlerine göre, MM tanısı almış olan hastaların demografik verileri, takip dosyaları retrospektif olarak incelenerek çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada 310 MM hastası değerlendirildi. Hastalar, tanı anında eş zamanlı senkron solid maligniteler ve takip sürecinde yeni gelişen sekonder solid maligniteler şeklinde iki gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 144'ü (%46,5) kadın, 166'sı (%53,5) erkekti. Yaş ortalaması 65.08 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel sağkalım süresi ortalama 65.04 aydı. Tanı anında ve takipte solid organ malignitesi gelişen hastaların dağılım ve sıklığı şekilde gösterilmiştir (Tablo 1). 310 hastada, üç prostat adenokarsinom (%1), iki metastatik meme karsinom (%0,6), bir opere meme karsinom (%0,3), bir opere endometrium karsinom (%0, 3) mevcuttu. Hastaların sadece birinde hematolojik malignite (kronik lenfositik lenfoma) tanı anında mevcuttu. Hastaların tedavi ve takip sürecinde ise, iki mide adenokarsinom (%0,6), bir larenks squamöz hücreli karsinom (%0,3), bir kolon adenokarsinom (%0,3), bir akciğer adenokarsinom (%0,3) gelişmiştir.

Sonuç: MM ile birlikte ek sekonder malignitelerin gösterildiği farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmamızda MM tanısı alan hastalarda solid organ maligniteleri görülme sıklığı ve dağılımını inceledik

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, solid tümör, sıklık

Tablo 1. Tanı anında bulunan maligniteler takip sürecinde gelişen maligniteler

	N	*%*		*N*	*%*
Prostat Adenokarsinom	3	1	Mide Adenokarsinom	2	0,6
Metastatik meme karsinom	2	0,6	Larenks squamöz hücreli karsinom	1	0,3
Kronik lenfosittik lösemi	1	0,3	Akciğer Adenokarsinom	1	0,3
Opere meme karsinom	2	0,6	Kolon Adenokarsinom	1	0,3
Opere endometrium karsinom	1	0,3			
Sekonder malignite olmayan	302	97,4	Sekonder malignite olmayan	305	98,5
Toplam	310	100	Toplam	310	100

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-097 Referans Numarası: 291

EBV ENFEKSİYONU VE ÇOKLU KROMOZOM ANOMALİLERİ OLAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUK HASTA

Dilek Kaçar, Ayça Koca Yozgat, Seda Şahin, Yunus Murat Akçabelen, Fatma Burçin Kurtipek, Dilek Gürlek Gökçebay , Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Giriş: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık kanseridir ancak etyolojisi açık değildir. Epstein Barr Virüs (EBV), prekürsör B hücrelerin genomuna entegre olup diferansiasyon ve proliferasyon kontrolünü bozarak ALL patogonezinde rol alıyor olabilir. Burada EBV pozitifliği ve çok sayıda kromozomal anormallik gösteren ALL'li bir çocuk bildirilmiştir.

Olgu: İki buçuk yaşında ateş yakınması ile başvuran erkek hastanın fizik muayenesinde özellik yoktu. Laboratuvar değerlendirmesinde; hemoglobin 9,7 g/dL, trombosit sayısı 31 000/mm3, lökosit sayısı 7130/mm3 iken laktat dehidrogenaz seviyesi 661 U/L idi. Periferik kan yaymasında %51 oranında blast görüldü. Kemik iliği L1 blastlarla doluydu ve immünfenotiplendirme pre-B ALL ile uyumluydu. Kemik iliği blastlarının sitogenetik analizinde hipodiploidi ile birlikte mozaik karyotip bulundu (46,XY[7]/45,XY[3]/40-44,XY[2]). FISH analizlerinde ise %20 oranında inversiyon 16, %12 oranında trizomi 7 saptandı. FISH analizlerinde ayrıca duplikasyon ya da trizomi işareti olabilecek 14. kromozomun IGH bölgesinde, 12.kromozomun ETV6 bölgesinde, 4. kromozomun AFF1 bölgesinde sinyal artışları gözlendi. Kemoterapi öncesi periferik kanda; EBV DNA 1563 IU/ml iken primer akut enfeksiyonu düşündürecek şekilde EBV VCA Ig M pozitif, EBV VCA Ig G düşük pozitifti. İndüksiyon tedavisi sonunda hasta remisyondaydı. Kemik iliği veya periferik kanda EBV DNA saptanmamıştı. Karyotip ve FISH analizleri normaldi. Hastanın idame tedavisi EBV aktivasyonu olmaksızın devam etmektedir.

Tartışma: EBV tanımlandığından beri Burkitt lenfoma, Hodgkin lenfoma, post-transplant lenfoproliferatif hastalık gibi birçok hematolojik hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. EBV enfeksiyonun lenfositlerde sebep olduğu mutasyonların ve translokasyonların onkogen aktivasyonu ile lenfoma gelişimine sebep olduğu bildirilmiştir. EBV ilişkili hemafagositik lenfohistiositoz ve kronik aktif EBV enfeksiyonunda da kromozom anomalileri bildirilmiştir. Sudan'da 80 lösemili ve 20 sağlıklı çocukla yapılan bir çalışmada EBV latent membran protein gen transkriptleri lösemi gubunda yüksek oranda bulunurken, sağlıklı çocukların tümünde negatif bulunmuştur. Sonuçlarla EBV!nin pediatrik lösemi etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Çin'de yapılan bir çalışmada ise hem pediatrik hem de erişkin akut lösemi olgularının kemik iliklerinde EBV DNA kopya oranları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bizim olgumuzda da lösemi ve çok sayıdaki kromozom anomalileri aktif EBV enfeksiyonu ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), Epstein Barr Virüs (EBV), kromozom anomalisi

■ Pediatrik Akut Lösemiler

P-098 Referans Numarası: 292

YAPISAL YANLIŞ EŞLEŞME TAMİR BOZUKLUĞU SENDROMU ZEMİNİNDE GELİŞEN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Dilek Kaçar, Ayça Koca Yozgat, Seda Şahin , Yunus Murat Akçabelen, Fatma Burçin Kurtipek, Dilek Gürlek Gökçebay, Neşe Yaralı

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Giriş: Prekürsör B akut lenfoblastik lösemi (pre-B ALL) en sık görülen çocukluk çağı kanseridir. Pre-B ALL'nin çoğunluğu sporadik gelişse de bir grup hastada lökomogeneze yatkınlık yaratan sebepler bulunmaktadır. Burada, yapısal yanlış eşleşme tamir bozukluğu sendromu (Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome, CMMRD) zemininde pre-B ALL gelişen bir çocuk hasta sunulmuştur.

Vaka Sunumu: Ateş yakınması ile başvuran 5,5 yaşındaki kız hastanın fizik muayenesinde; solukluk ve hepatosplenomegaliye ek olarak, aksiller çillenme olmaksızın çok sayıda cafe au lait lekesi mevcuttu. Aile öyküsünden hastanın anne ve babasının 1. derece kuzen oldukları, anne ve babasında cafe au lait lekesi olmadığı ancak küçük erkek kardeşinde olduğu öğrenildi. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin seviyesi 4,9 g/dL, trombosit sayısı 13 000/mm^3, beyaz küre sayısı 6610/mm^3 saptandı. Periferik kan yaymasında %30 oranında blastik hücre görülürken, kemik iliği L1 blastlarla dolu idi. Blastların immünfenotiplendirmesi pre-B ALL ile uyumlu idi. Yetersiz metafaz sebebi ile blastların karyotipi belirlenememiş olsa da rutin FISH çalışmalarında trizomi 8 tespit edildi. ALL IC BFM 2009 kemoterapi protokolü başlanırken hastanın kanser predispozisyon sendromlarına yönelik tanısal testleri yapıldı. Yeni nesil sekanslama yöntemi ile CMMRD genlerinden biri olan PMS2 geninde biallelik mutasyon saptandı. American College of Medical Genetics and Genomics 2015 kılavuzlarına göre bu mutasyon, "klinik önemi belirsiz" bir mutasyondu. İndüksiyon tedavisi sonunda hasta tam remisyondaydı ve kemik iliği karyotipi 46XX iken FISH çalışmalarında trizomi 8 bulunmadı. Kemoterapi süresince hastada hepatosplenik kandidiazis ve lober pnömoni gelişse de doz değişikliği yapılmadı. Hastanın ALL idame tedavisi ve CMMRD için takibi halen devam etmektedir.

Tartışma: CMMRD sendromu nadir bir hastalıktır ve ilişkili malignitelerde tedavi kişiselleştirilmelidir. Trizomi 8 genellikle miyeloid seri bozukluklarında saptansa da lenfoid neoplazmlarda ve solid tümörlerde de bildirilmiştir. Bu da neoplastik progresyonda rolü olduğunu düşündürmektedir. Trizomi 8 akut ve kronik miyeloid lösemilerde kötü prognozla ilişkili iken, lenfoid malignitelerde prognostik önemi net değildir. Sunulan olgu, PMS2 geninde "klinik önemi belirsiz" bir mutasyonla CCMRD fenotipi göstermesi ve ekstra 8. kromozom içeren pre-B ALL olması sebebi ile oldukça değişik bir vakadır.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi (ALL), trizomi 8, yapısal yanlış eşleşme

■ Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-099 Referans Numarası: 17

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURALI HASTALARDA HELİCOBACTER PYLORİ ENFEKSİYONUNUN FİRST-LİNE TEDAVİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Ömer Ekinci[1], Senar Ebinç[2], Mehmet Aslan[1], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[2]

[1]*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

[2]*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: *Helicobacter pylori (H.pylori)* enfeksiyonun immun aracılı trombosit yıkımında rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle immun trombositopenik purpura (İTP) tanılı hastalarda sadece eradikasyon tedavisi ile trombosit sayısında yükselmeler gösterilmiştir. Ancak, *H.pylori* pozitifliğinin geleneksel first-line tedavi yanıtı üzerindeki etkisi net değildir. Bu çalışmada, ITP tanılı hastalarda *H.pylori* pozitif veya negatiflik durumunun first-line tedavi yanıtlarını etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2019 yılları arasında yeni tanı veya kronik İTP'li ve daha önce tedavi almamış 18 yaş ve üstü hastalar alındı. Hastalar *H.pylori*-pozitif ve negatif olmak üzere iki gruba ayrıldı. *H.pylori* enfeksiyon tanısı için tüm hastalarda dışkıda antijen testi kullanıldı. *H.pylori* enfeksiyonu için daha önce eradikasyon tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tedavi öncesi demografik verileri, kanama varlığı ve ağırlığı, başlangıç trombosit sayısı, aldığı tedaviler, tedavi yanıt oranları ve tedavi sonrası trombosit sayıları incelendi.

Bulgular: Toplam 119 hastanın 66(%55.5) tanesi kadın idi. Tanı anında hastaların 32(%26.9)'si *H.pylori*-pozitif, 87 (%73.1)'i *H. Pylori*-negatif idi. *H.pylori*-pozitif ve *H.pylori*-negatif hastalardaki hem median yaş (32 vs 34), hem de cinsiyet dağılımı (F/M: 18/14 vs 48/39) birbirine benzer olup aralarındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla, p=0.127 ve p=0.078). Her iki grupta da hastaların büyük kısmı yeni tanı alan hastalardı [28(%87.5) vs 80(%91.9), p=0.094]. *H.pylori*-pozitif hasta grubunda ortalama trombosit sayısı 18.4 ± 22.3×10^9/L iken, *H.pylori*-negatif hasta grubunda ortalama trombosit sayısı 19.5 ± 21.8×10^9/L bulundu (p=0.354). IGW kanama skalasına göre her iki grupta kanama dereceleri arasındaki fark anlamlı değildi ve her iki grupta derece 1 kanama daha ağırlıktaydı (derece 1 kanama oranları; %56.3 vs %54.1, tüm derece kanamalar için p=0.712). Tüm ITP hastalarına first-line verilen tedavi seçenekleri şunlardı; standart-doz steroid, standart-doz steroid (+) IVIG, yüksek-doz steroid, yüksek-doz steroid (+) IVIG. Her iki grupta en sık verilen tedavi şekli standart-doz steroid (%62.5 vs 68.9) idi ve tedavi seçenekleri açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0.524). First-line tedavi sonrası tam yanıt, kısmi yanıt veya yanıtsızlık oranları benzerdi (sırasıyla %75 vs %73.6 ve %18.8 vs 19.5 ve %6.2 vs %6.9) ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.283). First-line tedavi sonrası trombosit sayısı *H.pylori*-pozitif hastalarda median olarak 214×10^9/L iken *H.pylori*-negatif hastalarda ise median 242×10^9/L olarak saptandı (p=0.089) (Tablo 1).

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile eradikasyon tedavisi almayan *H.pylori*-pozitif ile *H.pylori*-negatif ITP hastalarının first-line tedaviye olan yanıt oranlarını temel olarak değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır ve bu yönüyle değerlidir. Bu çalışma sonuçlarına göre tedavi endikasyonu olan ITP hastalarında, H.pylori eradikasyon tedavisi verilmeden, ilk sıra tedavi yanıtının *H.pylori*-pozitif ile *H.pylori*-negatif hastalar arasında benzer olduğunu söyleyebiliriz. Günümüzde *H. pylori* eradikasyonunun ITP tanılı hastalarda trombosit sayısını her zaman artırıp arttıramayacağı hala tartışmalı bir konudur. Yapılan kapsamlı değerlendirmelerde, tipik olarak ITP'si olan hastalarda, *H.pylori* enfeksiyonunun saptanması halinde eradikasyon tedavisinin düşünülmesi gerektiği yönündedir. Bu çalışma bulguları göz önüne alındığında, ITP'li hastalarda first-line tedavi verilmeden önce rutin olarak *H.pylori* açısından taranmayabileceğini fikrini akla getirse de, uzun dönem takiplerde gruplar arası nüks veya nüks sonrası verilen tedaviye yanıt oranları hala net değildir. Hem bulgularımızı desteklemek hem de *H.pylori* taraması ve eradikasyonundan en fazla yararlanabilecek hedef popülasyonu belirlemek için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, immun trombositopenik purpura, first-line tedavi

Tablo 1. İTP tanılı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi seçenekleri ve yanıt oranları

Özellikler	*H.pylori-positif (N=32)*	*H.pylori-negatif (N=87)*	*P value*
Yaş, yıl			0.127
Median (range)	32 (18-68)	34 (18-63)	
Cinsiyet, n (%)			0.078
Kadın	18 (56.3)	48 (55.2)	
Erkek	14 (43.7)	39 (44.8)	
Tanı durumu, n (%)			0.094
Yeni tanı İTP	28 (87.5)	80 (91.9)	
Kronik İTP	4 (12.5)	7 (8.1)	
Bazal trombosit sayısı, ×109/L			0.354
Mean ± SD	18.4±22.3	19.5±21.8	
Median (range)	12 (3-28)	14 (2-30)	
Kanama semptomları, n (%)			0.712
Grade 0	7 (21.8)	18 (20.7)	
Grade 1	18 (56.3)	47 (54.1)	
Grade 2	5 (15.6)	16 (18.3)	
Grade 3	2 (6.3)	5 (5.8)	
Grade 4	0	1 (1.1)	
First-line tedavi seçeneği, n (%)			0.524
Standart-doz steroid	20 (62.5)	60 (68.9)	
Standart-doz steroid + IVIG	6 (18.8)	16 (18.4)	
Yüksek-doz steroid	4 (12.5)	7 (8.1)	
Yüksek-doz steroid + IVIG	2 (6.2)	4 (4.6)	
Yanıt oranları, n(%)			0.283
Tam yanıt	24 (75)	64 (73.6)	
Kısmi yanıt	6 (18.8)	17 (19.5)	
Yanıtsız	2 (6.2)	2 (6.2)	
Tedavi sonrası trombosit, ×109/L			0.089
Median (range)	214 (12 – 413)	242 (7 – 396)	

Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-100 Referans Numarası: 18

TÜRKİYE'NİN DOĞUSUNDAKİ BİR İLDEKİ İLERİ YAŞ HASTA POPÜLASYONUNDA ANEMİ SIKLIĞI: BİR KESİTSEL ÇALIŞMA

Ömer Ekinci[1], Elif Eker[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği

Giriş: Geçmişte anemi yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilirken, günümüzde aneminin sağlıktaki bozulmanın bir göstergesi olduğu ve düzeltilmediği takdirde olumsuz sonuçlarının ortaya çıkacağı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İleri yaş hastalarda anemi yaygın bir sağlık problemidir ve yaşla birlikte anemi sıklığı daha da artmaktadır. Özellikle 85 yaş ve üstü erkeklerde anemi sıklığı %27-40, kadınlarda ise %16-21 arasında bildirilmektedir. Bu çalışmada belli bir zaman aralığında ilimizdeki üçüncü basamak hastaneye başvuran ileri yaş hastalarda anemi görülme sıklığı ve bu aneminin morfolojik sınıflamaya göre dağılımını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize 6 aylık süreçte herhangi bir nedenle başvuran 60 yaş ve üstü tüm hastaların tam kan sayım parametreleri incelendi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre hemoglobin değerinin kadınlarda 12 g/dl, erkeklerde 13 g/dl değerinin altında olması anemi olarak tanımlandı. Aktif akut kanaması olan, hematolojik veya solid organ malignitesi nedeni ile kemoterapi alan hastalar, demir, vitamin B_{12} veya folik asit desteği alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardaki mean corpuscular volume (MCV) sonucuna göre anemiler; mikrositer, normositer veya makrositer anemi olarak tanımlandı. Yaş ve cinsiyete göre anemi sıklığı ve morfolojik dağılımı yapıldı.

Bulgular: Değerlendirilen toplam 1192 tane hastanın 608'i (%51) kadın idi. Tüm hastaların 718 (%60.3)'si gibi büyük kısmı 60-70 yaş arası arasında idi. Yaş ortalaması kadınlarda 69.70 ± 7.55, erkeklerde 69.8 ± 7.15 idi ve aradaki fark anlamlı değildi (p=0.680). Toplam 340 (%28.5) hastada anemi saptandı. Kadınlarda anemi oranı %24.8 iken, erkeklerde anemi oranı ise %32.4 idi ve cinsiyete göre anemi sıklığı anlamlı olarak farklı (p=0.004) idi. Ortalama hemoglobin düzeyi kadınlarda 13 ± 1.89 gr/dl, erkeklerde 13.7 ± 2.24 gr/dl saptandı ve cinsiyetler arası fark anlamlı (p=0.001) idi. Ortalama MCV değeri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek (84.98 ± 6.32 vs 87.15 ± 7.28 fl, p=0.001) idi. Morfolojik sınıflamaya göre; hastaların 66 (%19.4)'sı mikrositer anemili, 245 (%72.1)'i normositer anemili, 29 (%8.5)'u ise makrositer anemili idi. Yaş dağılımına göre anemi durumuna bakıldığında, 60-70 yaş arası hasta grubunda 169 (%23.5) kişide anemi saptandı ve cinsiyetler arası fark anlamlı idi (69 [%18.2] vs 100 [%29.6], p=0.001). 60-70 yaş aralığındaki ve ≥81 yaş hastalarda her iki cinsiyet için anemi sıklığı farklı idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, 52 [%14.6] vs 66 [%18.5], p=0.426 and 30 [%25.6] vs 23 [%19.7], p=0.295).

Tartışma ve Sonuç: Genel olarak anemi sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Günümüzde aneminin yaşlılarda tıbbi problemlerin başında geldiği belirlenmiştir ve aneminin yaşlı erişkinlerde hastaneye yatış, kemik yoğunluğunda azalma, düşmeler ve kırıklar gibi morbidite ve mortalite dâhil olmak üzere bir dizi olumsuz durum için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Günlük pratikte özellikle yaşlı hasta grubunda anemi sıklığı ve etiyolojik dağılımın saptanması o bölge için hastaya yaklaşım konusunda pratik bilgiler sağlayabilir. Bu sonuçların, hem bu bölgede ileri yaş hastalarda anemi epidemiyoloji ile ilgili bilgiler sunduğunu, hem de bu yönüyle yapılacak çalışmalara katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Anemi, yaşlı, yaşlılık, yaşlılarda anemi

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-101 Referans Numarası: 19

SAĞLIKLI İNSANLARDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ(MPV) VE TROMBOSİT SAYISI CİNSİYETE VE GÜNLERE GÖRE DEĞİŞİM GÖSTEREBİLİR Mİ?

Ömer Ekinci[1], Senar Ebinç[2], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[2]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Trombositler en küçük kan hücreleri olup fizyolojik veya patolojik durumlarda hemostazın sağlanması ve devam ettirilmesinden sorumludurlar. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombositlerin hacim morfolojisi temeline dayalı bir ölçüm olup tam kan sayımı testlerinde ölçülebilmektedir. Literatürdeki çalışmalar MPV'nin birçok hastalıkta hastalığın ağırlığı ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir. Bunların arasında kardiyovasküler hastalıklar ön planda olmakla birlikte, neoplaziler, respiratuvar sistem hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları, inflamatuar bağırsak hastalıkları ve diabetes mellitus yer almaktadır. MPV'nin patolojik durumlardaki değişimi ile ilgili bilgiler varken, günlük veya cinsiyet bazlı fizyolojik bir değişiminin olup olmadığı ile bilgiler açık değildir. Bu çalışmada trombosit sayısı ile MPV'nin günlere ve cinsiyete göre değişkenliğini araştırmayı amaçladık.

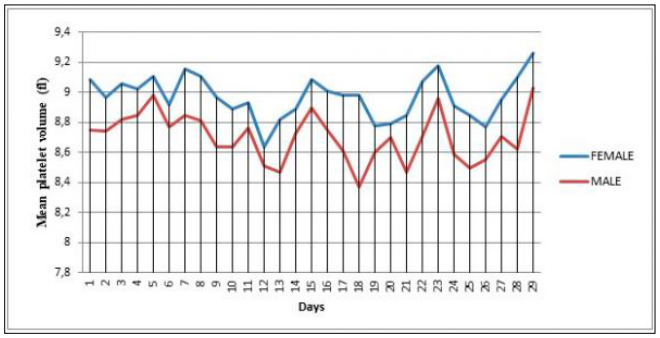
Gereç ve Yöntem: Bu çalışmadaki katılımcılar hastanemiz kan merkezine başvuran ve kan donörü olma kriterlerini karşılayan sağlıklı ve 18-55 yaş arasındaki kişilerden oluşmaktaydı. Başta hematolojik hastalıklar olmak üzere herhangi kronik bir hastalığı olanlar, son bir ay içinde enfeksiyon geçirenler veya aktif enfeksiyonu olanlar, herhangi bir nedenle son bir ayda ilaç kullananlar ve/veya kullanmaya devam edenler çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcıların kanları aynı cihazda (Beckman Coulter LH 780 analyzer) çalışıldı ve tam kan sayımı değerleri geriye dönük olarak incelendi. Trombosit sayısı 150 × 10^9/L'den düşük veya 450 × 10^9/L'den yüksek olan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar başvuru tarihlerine göre sıralandı. Aylık döngü 29 gün olarak belirlendi ve kameri takvime göre ayın aynı günü başvuranlar aynı gruba alındı. Toplam 29 grup oluşturuldu ve bu gruplar kadın ve erkek olmak üzere tekrar iki ayrı subgruba ayırıldı. Toplamda 29 erkek grubu, 29 kadın grubu olmak üzere 58 grup oluşturuldu. Her grup ayın bir gününü temsil etti. Daha sonra cinsiyete göre ve ayın günlerine göre MPV değerleri ve trombosit sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 7772 kadın, 6946 erkek olmak üzere toplam 14718 kişi alındı. Median yaş kadınlarda 36 (range 18-54) yıl, erkeklerde 38 (range 18-55) yıl olarak bulundu. Katılımcıların cinsiyet ve yaş açısından dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.142 ve p=0.254). Median trombosit sayısı kadınlarda 278×10^9/L (range 152-448), erkeklerde

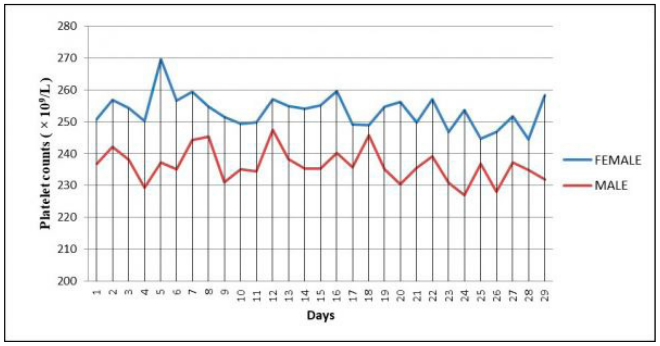
244×10⁹/L (range 151-439) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). Median MPV değeri kadınlarda 8.9 (range 5.7-12.2) femtolitre (fl), erkeklerde 8.4 (range 5.9-12-8) fl bulundu ve bu fark anlamlıydı (p<0.01). Ayrıca, kadınlarda ayın tüm günlerinde MPV değeri ve ortalama tombosit sayısı erkeklere göre daha yüksekti. Hem erkeklerde hem de kadınlarda özellikle ayın 9. 12. 20. ve 26. günlerinde MPV değerinde daha fazla düşüklük, ayrıca 5. 15. 23. ve 29. günlerinde ise MPV değerinde daha fazla yükseklik izlendi.

Tartışma ve Sonuç: Günümüzde hemen tüm klinik laboratuvarlarda modern hematolojik analizörler ile tam kan sayımı ölçümü yapılmaktadır. Bu sayede temel trombosit parametreleri (MPV, PCT, v.b.) hakkında bilgiler elde edilmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar da trombosit parametrelerinin hem hastanın tanısına katkıda bulunabileceği, hem de bazı patolojilerde prognostik bir değere sahip olduğu iddia edilmektedir. Ancak bunların klinik önemleri tam açık değildir ve tanı için kullanımları sınırlıdır. Tamamen sağlıklı katılımcılar ile yaptığımız bu çalışmada MPV'in günlük değişen bir ritminin olabileceğini ve ortalama MPV değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğunu gördük. Bu durumun ileride MPV ile ilgili çalışmalarda değişik bir bakış açısı kazandıracağını ve değişik kan parametrelerinin aylık düzenlerinin araştırılmasına kapı aralayacağını düşünüyoruz. Bununla birlikte, MPV değerlendirmesinin bu yönünün klinik uygulamalarda kullanılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: MPV, trombosit, cinsiyet, günlük değişim



Şekil 1. Günlük MPV değerlerinin cinsiyete göre dağılımı



Şekil 2. Günlük trombosit sayılarının cinsiyete göre dağılımı

Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-102 Referans Numarası: 20

SEKONDER MİYELOFİBROZİSE İLERLEMEYİ ÖRGÖRMEDE SHEAR-WAVE ELASTOGRAPHY (SWE) YÖNTEMİ İLE DALAK SERTLİĞİ ÖLÇÜMÜ.

Ömer Ekinci[1], Mesut Özgökçe[2], Ensar Turko[2], Mustafa Merter[1]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Philadelphia kromozom negatif (Ph) kronik miyeloproliferatif neoplazmlar (MPN) klonal olarak kemik iliğinde anormal hücre artışı ile karakterize bir grup hastalıktır. Polisitemia vera (PV) ve esansiyel trombositemi (ET) sekonder miyelofibroza (SMF) dönüşebilen Ph-MPN'lerdir.

Ultrasound elastografi (USE) dokuların mekanik özelliklerinin incelendiği bir yöntem olup son yıllarda bir çok alanda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Elastografi tabanlı görüntüleme teknikleri temel olarak dokunun sertlik ve viskoelastik özelliklerinin noninvazif olarak değerlendirilmesi için geliştirilmiş olup, fizyolojik veya patolojik durumlarda dokuların çevre yumuşak dokuya göre elastiklik derecesi hakkında fikir vermektedir.

Günümüzde SMF'ye gidişi gösteren spesifik bir test yoktur. Bu çalışmada, elastografik bir yöntem olan shear-wave elastography (SWE) ile sekonder miyelofibrozlu hastalar, ET/PV hastaları ile sağlık insanlardaki dalak sertliği derecelerinin farkını araştırmak ve SMF'ye gidişi öngörebilmede SWE'nin uygulanabilir bir yöntem olup-olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmada, katılımcılar sağlıklı gönüllüler (SG), PV/ET hastaları ve SMF hastaları olarak gruplandırıldı. IWG-MRT tarafından önerilen tanı kriterlerine göre post-ET ve post-PV miyelofibroz tanısı alan hastalar SMF hasta grubuna dâhil edildi. Katılımcıların yaşı, dalak büyüklüğü ölçümleri, dalak sertlik düzeyleri, kemik iliği fibroz dereceleri, LDH düzeyleri ve IPSS skorları değerlendirildi. Portal sistemle ilgili patolojileri dışlamak için SG grubundakilere portal sistem doppler ultrason yapıldı. Katılımcıların tanısına kör olan ve elastografi tekniği açısından deneyimli bir radyolog tarafından SWE tekniği kullanılarak ölçülen dalak sertliği ve dalak boyutları değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam katılımcıların 52'si SG grubu, 52'si PV/ET hastası ve 17'si SMF hastasından (12'si post-PV sonrası ve 5'i post-ET) oluşmaktaydı. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu (sırasıyla p=0.411 ve p=0.061). SWE kullanılarak ölçülen dalak parankimal sertlik medyan değerleri SG grubunda 0.82 m/s (range 0.35–1.91), PV/ET hastalarında 1.41 m/s (range 0.43–3.30) ve SMF hastalarında 2.32 m/s (range 0.68–3.94) bulundu. Gruplar arası karşılaştırmaya bakıldığında; SG grubu ile PV/ET hastaları, SG grubu ile SMF hastaları, PV/ET hastaları ile SMF hastaları arasındaki dalak parankimal sertlik düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (her üç karşılaştırma için p<0.001). Dalak median uzunluğu SG grubunda 11 cm (range 8.1–14), PV/ET hastalarında 14.7 cm (range 9.8–22.1) ve SMF hastalarında 19.2 cm (range 13.4–27.2) idi ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı (p <0.001). Ayrıca dalak sertliği ile kemik iliği fibroz derecesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p <0.001, r = 0.757). Bununla birlikte, çok değişkenli analizde dalak sertliği için güçlü bir bağımsız risk faktörü yoktu.

Tartışma ve Sonuç: Özellikle PV ve ET tanılı hastalar ilerleyen dönemlerde SMF'a transformasyon açısından yakından izlenmeli ve şüphe halinde ileri testler ile tanı doğrulanmalı. Yaptığımız bu çalışmada dalak sertlik düzeylerini ölçebilen SWE yönteminin SMF hastalarını hem PT/ET hastaları, hem de sağlıklı kişilerden ayırt edebilme yeteneğine sahip olduğunu gözlemledik. Dolayısıyla SWE'nin PV ve ET hastalarında kemik iliğinin fibrotik progresyonunu izlemek için noninvaziv, uygulanabilir, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkin bir yöntem olabileceğini kanısındayız. Ayrıca, kemik iliği fibrozis derecesi ile dalak SWE ölçümü arasında bu anlamlı ilişkiyi gösteren sonuçlar göz önüne alındığında, miyelofibrozda yaygın olarak kullanılan tedaviler sonrası tedaviye yanıt olarak fibrozis düzeyinin değerlendirilmesinde noninvaziv bir test olarak SWE'nin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kronik miyeloproliferatif neoplazi, sekonder miyelofibroz, elastografi

Erişkin Akut Lösemiler

P-103 Referans Numarası: 152

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ OLGUDA STEROİD İLİŞKİLİ HİPOFİBRİNOJENEMİ

Tayfun Elibol, Haldun Öner, Emrah Kılıçaslan, Işıl Erdoğan Özünal, Erman Öztürk

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Steroid ve asparaginaz, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde yoğun kullanılan ajanlardır. Asparaginaz tedavisinde hipofibrinojenemi bilinen bir yan etkidir. Asparaginaz öncesi steroid tedavisi sırasında da hastalarda kazanılmış hipofibrinojenemi görüldüğü bildirilmiştir. Burada erişkin ALL olgusunda steroid tedavisi sonrası gelişen kazanılmış hipofibrinojenemi olgusunu sunmaktayız.

Olgu: Karaciğer hastalığı öyküsü olmayan 26 yaşında erkek hastanın lökositoz nedeniyle yapılan değerlendirmesinde ALL tanısı kondu. Başvuru anında, tedavi öncesi tetkiklerinde PT 16 sn, aPTT 26.6 sn, Fibrinojen 360 mg/dl, D-Dimer 3.83 mg/L (0-0.5) Wbc: 8.400 x 10³ mikroL Hb: 7.7 g/dl Plt 64.000 x 10³ mikroL görüldü. Hastaya NOPHO ALL protokolü dahilinde

vinkristin 2 mg/hafta ve metilprednizolon 3x16 mg/m^2/gün 29 gün süreyle verilmesi planlandı. Tedavinin 7. gününde fibrinojen 87 mg/dl, PT 17 sn, aPTT 23.5 sn, Plt 74.000 x 10^3 mikroL, D-Dimer 2.32 mg mg/L saptandı. ISTH disemine intravasküler koagülasyon (DIK) skoru 4 olarak hesaplandı. Kanaması olmayan hastada, DIK düşünülmedi. Hastaya fibrinojen > 100 mg/dl olacak şekilde aralıklı fibrinojen replasmanı yapıldı ve steroid tedavisinin devam ettiği sürece fibrinojen düşüklüğü sebat etti. Hastanın tedavisi süresince takip edilen ISTH DIK skoru yükselmedi ve kanama bulgusu saptanmadı. Steroid tedavisinin 34. gününde doz azaltımı sırasında fibrinojen düzeyi 173 mg/dl olarak görüldü ve sonrasında düşme gözlenmedi. Hastaya 30. gün peg-asparaginaz tedavisi 1900 IU/L olarak uygulandı ve tedavi sonrası fibrinojen düşüklüğü gelişmedi.

Tartışma: ALL tedavisinde kullanılan asparaginaza sekonder hipofibrinojenemi görülürken asparaginazdan önce kullanılan steroid tedavisi ile de hipofibrinojenemi görülebilir. Hastada fibrinojen değerinde asparaginaz tedavisi öncesi steroid tedavisinden sonra düşüş izlenmiştir. Bu hasta grubunda vinkristin de suçlanmasına karşın steroidler ön plana çıkmaktadır. Çocuk hasta grubunda benzer gözlemler belirtilmişken erişkin hasta grubunda veriler kısıtlıdır. Hipofibrinojenemi disemine intravasküler koagülasyon bulgularından olması nedeniyle ayırıcı tanı sırasında steroide bağlı hipofibrinojenemi akılda tutulmalıdır. Literatürde belirtilen hastalarda aşikar kanama komplikasyonu görülmemesi sebebiyle fibrinojen replasman politikası belirlenmemiştir. Hipofibrinojenemi geçici olup steroid dozu azaltıldığında düzelmektedir. Steroid tedavisi altındaki ALL tanılı hastalarda fibrinojen takibi değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Steroid, ALL, Hipofibrinojenemi

■ Kırmızı Hücre Fizyolojisi ve Bozuklukları

P-104 Referans Numarası: 21

SPLENEKTOMİ İLE BAŞARILI BİR ŞEKİLDE TEDAVİ EDİLEN COOMBS-NEGATİF OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: NADİR BİR OLGU

Ömer Ekinci[1], Mehmet Aslan[1], Ali Doğan[2], Cengiz Demir[1]

[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Otoimmun hemolitik anemi (OİHA) eritrosit yüzey antijenlerine bağlanan immünglobülin G ve/veya immünglobülin M tipi antikorların başlattığı, intra-vasküler veya retiküloendotelyal sistemde eritrositlerin yıkımı ile karakterize bir durumdur. Coombs-negatif OİHA direkt antiglobulin testi (DAT) negatifliği ile karakterize olup, tüm OİHA'lerin yaklaşık %3-5'ini oluşturmaktadır. Coombs-negatif OİHA tedavisinde (standart OİHA tedavisi gibi), kontraendike bir durum olmadığı sürece, ilk sıra tedavide steroid kullanılması önerilmektedir. Steroid refrakter, steroid bağımlı veya ciddi yan etki nedeniyle tolere edemeyen hastalarda splenektomi veya diğer tedavi seçenekleri kullanılabilmektedir. Bizde burada nüks sonrası steroid tedavisini tolere edemeyen ve splenektomi ile tam remisyon elde edilen bir idiopatik Coombs-negatif OİHA olgusu sunuyoruz.

Olgu: 41 yaşında kadın hasta hastanemize halsizlik ve çarpıntı şikayetleri ile başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde vücut ve konjunktivaları soluk görünümde idi ve skleraları ikterik idi. Lenfadenopati veya hepatosplenomegali yoktu ve diğer sistem muayeneleri normal bulundu. Hastanın daha önceden bilinen bir hastalığı ve herhangi bir ilaç, alkol veya sigara kullanım öyküsü yoktu. Yapılan hemogram testinde; hemoglobin 8,7 g/dl, hematokrit %27,9, total lökosit 9.4 × 10^9/L, trombosit sayısı 244 × 10^9/L, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 104,1 fl saptandı. Laboratuvar incelemelerinde laktat dehidrojenaz (LDH) 1334 IU/L, total bilirubin 3.8 mg/dl, indirect bilirubin 1.8 mg/dl, haptoglobin düzeyi <3 mg/dL idi. Serum vitamin-B12, folik asit, demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri normal idi. Çevresel kan yaymasında orta derecede kırmızı hücre anizositoz ve poikilositoz, polikromazi ve retikülositoz görüldü. Retikülositlerin oranı %9,86 idi ve nötrofiller, lenfositler ve trombositler morfolojik olarak normal idi.

Klinik ve hematolojik özellikler hemolitik anemiyi düşündürmekteydi. Yapılan DAT negatif, paroksismal noktürnal hemoglobin (PNH) için bakılan FLAER testinde PNH klonu negatif, osmotik frajilite ve eritrosit enzimleri (glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve piruvat kinaz) normal bulundu. Anti nükleer antikor, romatid faktör ve diğer otoantikorlar negatif idi. Bakılan hepatit B, hepatit C, EBV VCA IgM, CMV IgM, Parvovirus B19 IgM gibi viral serolojiler ve mikoplazma IgM negatifti. Lenfoproliferatif hastalıklara yönelik çekilen boyun, toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografi görüntüleme sonucu normal olarak raporlandı.

Hastadaki klinik, laboratuvar ve kan yaymasındaki morfolojik bulgular OİHA olasılığını güçlü olarak destekliyordu. Tekrarlanan DAT testinin tekrar negatif gelmesi ve hemoliz bulgularının devam üzerine hasta DAT-negatif OİHA kabul edildi. İlk sıra tedavide önerilen kortikosteroid tedavisi, metilprednizolon (MP) olarak, 0,5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Metilprednizolon tedavisinin 21. gününde hemoglobin 13 g/dl oldu, MP tedavisine devam edildi ve dozu azaltılarak toplam 8 hafta içinde kesildi. Takiplerinde 6. ayda hastalık nüksü gerçekleşti (Hb 8.56 gr/dl) ve MP 0.5 mg/kg/gün dozunda tekrar başlandı. Tedavinin 10. gününde Hb 9,6 g/dl oldu ancak steroide bağlı ciddi miyopati gelişmesi üzerine steroid hızlı azaltılarak kesildi. Hastanın, ikinci sıra tedavi olarak medikal ilaç almayı istememesi üzerine splenektomi planlandı ve laparoskopik olarak yapıldı. Splenektomi öncesi Hb düzeyi 9.3 g/dl iken, splenektomi sonrası 10. gün Hb düzeyi 10.5 g/dl, 28. gün Hb düzeyi 13.5 g/dl seviyesine çıktı. Post splenektomi 26. ayında hasta hala remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma ve sonuç: Sunduğumuz vakamızda olduğu gibi DAT-negatif OİHA'lar son derece nadir görülmektedir (tüm OİHA 'lerin %3-%5'i). Açıklanamayan hemolitik aneminin ayırıcı tanısında DAT-negatif OİHA mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu tür hastalarda standart OİHA tedavisinin yapılması gerektiğini ve splenektominin etkin bir tedavi yöntemi olduğunu vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Coombs, Otoimmün hemolitik anemi, Coombs negatif otoimmün hemolitik anemi, Splenektomi

■ Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-105 Referans Numarası: 22

MİKROANJİYOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ TABLOOSU İLE BAŞVURAN MİDE TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOMDA TERAPÖTİK PLAZMA DEĞİŞİMİ

Ömer Ekinci, Mustafa Merter, Mehmet Aslan

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

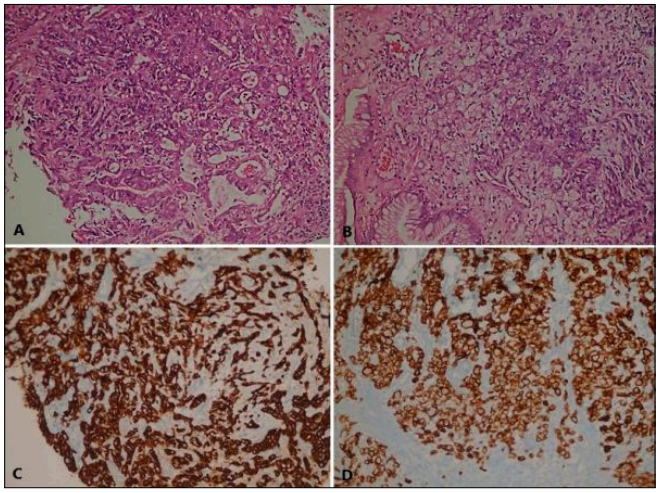
Giriş: Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (MAHA) kavramı kapiller ve arteriol sistem içinde oluşan mikrotrombüsler ve burdan geçen eritrositlerin parçalanması ile karakterize bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. Malignite ilişkili MAHA, malignite tanısı konan hastalarda görülen nadir fakat ciddi bir durumdur. Biz de burada mide taşlı yüzük hücreli adenokarsinoma sekonder MAHA tablosu ile başvuran ve malignite tanısı alan bir olgu sunuyoruz.

Olgu: 42 yaşında erkek hasta hastanemize son günlerde tekrarlayan epistaksis şikayeti ve tam kan sayımında pansitopeni saptanması nedeniyle yönlendirildi. Hastanın sorgusunda 3 aydır 7 kg kilo kaybı mevcutttu. Hemogram testinde; hemoglobin 8.2g/dl, hematokrit %23.1, total lökosit sayısı 12.9×10^9/L, trombosit sayısı 25×10^9/L, ortalama eritrosit hacmi (MCV) 82 fl bulundu. Laboratuvar incelemelerinde laktat dehidrojenaz (LDH) 2826 IU/L, total bilirubin 4.7 mg/dl, indirekt bilirubin 3.4 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 18 mm/h, C-reaktif protein 22.6 mg/L ve direkt antiglobulin testi (DAT) (Coombs) negatif idi. Koagulasyon testlerinde fibrinojen düzeyi 108.3 mg/dl, D-dimer >7.5 mg/L, aPTT 18.1 sn, PT 13.2 sn ve INR 1.02 idi. Vitamin-B12, folik asit, serum demir ve total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, tiroid fonksiyon testleri normal idi. Periferik kan yaymasında fragmante eritrosit (şistosit), eritrodisplazi bulguları, polikromazi, poikilositoz, bazı alanlarda normoblastlar ve retikülositoz izlendi. Bu klinik, laboratuvar ve periferik yayma morfolojik bulgular ile hastada MAHA düşünüldü. Başta TTP olmak üzere, etiyolojiye yönelik olarak ileri testler yapıldı. Plazma ADAMTS 13 aktivite düzeyi için serum örneği alındı ve terapötik plazma değişimi (TPD) yapılmaya başlandı. Hematolojik veya nonhematolojik malignitelerin kemik iliği infiltarasyonu açısından yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde malign hücre ilfiltrasyonu saptanmadı. Viral enfeksiyonlara yönelik bakılan EBV VCA IgM, CMV IgM, hepatit B ve hepatit C ve HIV serolojik testler negatif saptandı. Romatolojik ve immünolojik hastalıkların ekartasyonu için bakılan anti-nükleer antikor (ANA) ve diğer otoantikorlar negatif bulundu. Maligniteler açısından boyun, toraks ve tüm batın bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Abdomen BT'de peripankreatik ve perigastrik bölgede 15×12 mm çapında 1-2 adet lenfadenopati ve mide korpus düzeyinde patolojik duvar kalınlaşması

(2.5 cm) tespit edildi. Yapılan gastroduodenoskopide; mide kardiyadan angularise uzanım gösteren mukozadan kabarık, ödemli, yeryer ülsere lezyon görüldü ve doku tanısı için biyopsi yapıldı. Mide doku biyopsisi; az differansiye adenokarsinom (taşlı yüzük hücrelerinden baskın) olarak raporlandı. Hasta gastrik adenokarsinoma sekonder MAHA olarak kabul edildi (daha önce bakılan ADAMTS-13 aktivite %84 olarak normal sınırlarda idi). Biyopsi sonucu ve diğer tetkiklerin sonuçları beklenirken, hastaya toplamda 14 seans TPD yapıldı. TPD sonrası trombosit sayısı 25×10^9/L'den 162×10^9/L'e ulaştı, periferik yaymada fragmente eritrosit düzeyi >%75 oranında ve diğer hemoliz laboratuvar bulguları (LDH, bilirubinler v.b.) belirgin olarak azaldı. Hasta kemoterapötik tedavi planı için medikal onkoloji kliniğine devir edildi.

Tartışma ve sonuç: Sunduğumuz vakada olduğu gibi çeşitli malignitelerin ilk bulgusu MAHA olabilmektedir. Bu maligniteler içinde en yaygın olarak da gastrik maligniteleri görmekteyiz. Özellikle adenokarsinom histolojisi, damar invazyonu ve kemik iliği infiltrasyonun varlığı gibi bazı tümör özellikleri bu MAHA tablosu ile ilişkili sayılmaktadır. Malignite ilişkili MAHA'lı hastaların prognozu genellikle zayıftır ve optimal tedavi bilinmemektedir. Ancak etkili bir antineoplastik rejimin hemen başlatılmasının önemli olduğuna dair kanıtlar olmakla birlikte kanama ve tromboz bulguları olan hastalarda immunkompleks uzaklaştırma amaçlı yapılan TPD'nin de fayda sağladığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Terapötik plazma değişimi, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, mide taşlı yüzük hücreli karsinom, trombotik mikroanjiyopati



Resim 1. A: Stromada desmoplaziye sebep olan ve düzensiz görünümde bezler yapan atipik epitelyal hücreler izlenmektedir (Hematoxylin-eosin x200). Figure B: Lamina propriada çok sayıda taşlı yüzük hücresinin infiltrasyonu izlenmektedir (Hematoxylin-eosin x200). Figure C ve D: Pansitokeratin ile yapılan immünhistokimyasal incelemede, lamina propriada yer yer glandlar oluşturan ve arada çok sayıda taşlı yüzük hücreleri oluşturan tümör hücrelerinde boyanma görüldü (x200).

Erişkin Akut Lösemiler

P-106 Referans Numarası: 23

KOLESTATİK SARILIK İLE PREZENTE OLAN DUODENAL AMPULLA YERLEŞİMLİ İZOLE MİYELOİD SARKOM: ÇOK NADİR BİR VAKA

Ömer Ekinci[1], Mustafa Merter[1], Mehmet Aslan[1], İlknur Çalık[2]

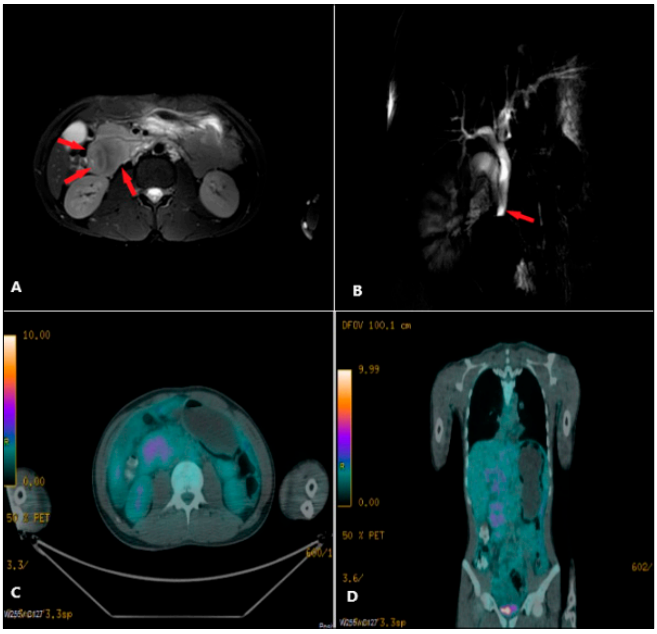
[1]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
[2]Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Miyeloid sarkom (MS), immatür granülositik seri hücrelerin ekstramedüller dokuları infiltre etmesi ile karekterize bir tümördür ve granülositik sarkom veya kloroma olarak da adlandırılır. MS, özellikle akut miyeloid lösemide (AML) hastalıkla eşzamanlı olarak veya hastalığın seyri sırasında veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) sonrası nükslerde görülebilmektedir. MS oldukça nadir görülmekte ve bunların da sadece %5-6'sı gastrointestinal sistemden kaynaklanmaktadır. Burada kolestatik sarılık ile başvuran ve duodenal ampulla yerleşimli izole MS tanısı alan bir vaka sunduk.

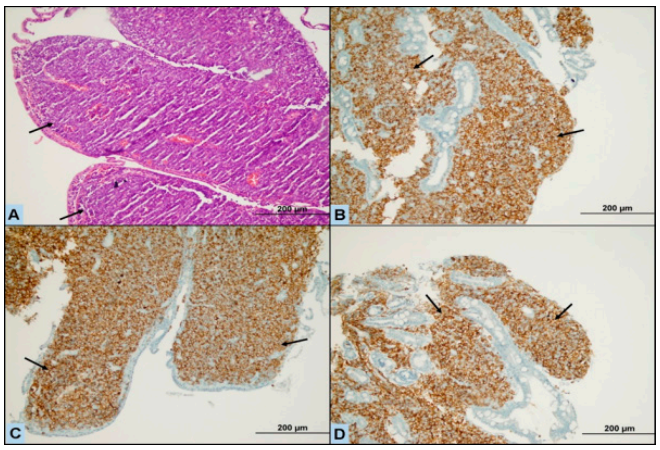
Olgu: 19 yaşında erkek hasta, hastanemize bir haftadır olan karın ağrısı, bulantı, yeşil renkte kusma ve bir aydır giderek artan vücutta sararma şikayetleri ile başvurdu. Hasta ayrıca dışkı renginde açılma ve 6 kg kilo kaybı tarifliyordu. Hastanın bilinen kronik bir hastalığı ve herhangi bir ilaç, alkol veya sigara kullanım öyküsü yoktu. Yapılan laboratuvar testlerinde; total lökosit sayısı 4.78×10^9/L, hemoglobin düzeyi 15.3 g/dl, trombosit sayısı 167×10^9/L, laktat dehidrojenaz 680 IU/L, total bilirubin 20.7 mg/dl, direkt bilirubin 16.7 mg/dl, ALT 452 U/L, AST 202 U/L, ALP 329 U/L, γ-GT 629 U/L saptandı. Koledokolitiazis ya da periampuller bölge patolojileri ön tanıları ile ileri tetkikler yapıldı. Dinamik manyetik rezonans (MR) ve MR kolanjiografi (MRCP)'de; pankreas başı lateralinde, duodenal ampullada lokalize, koledokta ani kesintiye ve proksimalinde dilatasyona neden olan 3.8×3.5 cm yerleşimli tümör ile uyumlu kitle lezyon izlendi. Endoskopik retrograd kolanjio-pankreatografi (ERCP)'de duodenal papil düzeyinde lümeni daraltan, mukozası frajil, distale doğru uzanım gösteren kitle lezyonu izlendi. Lezyondan alınan doku biyopsi incelemesinde; dokuları diffüz infiltre eden, oval nükleuslu, belirgin nükleolleri bulunan, yüksek mitotik aktiviteye sahip, monomorfik atipik blast benzeri hücrelerin oluşturduğu neoplastik proçes izlendi. Tümör hücreleri, miyeloperoksidaz (MPO), CD117, CD34 ve CD99 ile pozitif boyanırken, CD20, CD79a, CD19, CD3 ve CD2 ile negatif reaksiyon gösterdi ve bu bulgularla MS olarak raporlandı. Doku tanısı sonrası yapılan periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde AML infiltrasyonu saptanmadı, flow sitometri normal idi. Tedavi öncesi FDG-PET/BT yapıldı. Pankreatik baş ve duodenal ampulla bölgesinde orta derecede metabolik aktiviteye sahip 1 adet fokal lezyon gözlendi (SUV max, 4.2). Remizyon indüksiyonu amaçlı standart idarubisin ve sitarabin rejimi (1-3. günlerde 12 mg/m^2 idarubisin ve 1-7. günlerde 100 mg/m^2 sitarabin) uygulandı. İndüksiyon kemoterapisinden sonra tümör boyutu önemli ölçüde azaldı. Remisyon sonrası konsolidasyon amaçlı bir kür yüksek doz sitarabin (1. 3. ve 5. günlerde 3 gr/m^2, 12 saatte bir) uygulandı. Daha sonra hastaya, konsolidasyon tedavisi olarak HLA tam uyumlu kardeş vericiden alloHKHN yapıldı. Hasta post-transplant 6. ayında olup, halen remisyonda olarak takip edilmektedir.

Tartışma ve sonuç: İzole MS, vücudun herhangi bir yerinde tespit edilmekle birlikte, hepatobiliyer ve özellikle pankreatik tutulum çok daha nadirdir. Literatürde yeterli veri ve büyük prospektif çalışmalar olmadığı için hastalığın optimal tedavisi net değildir. AML remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılan sistemik kemoterapiler çoğunlukla önerilen tedavidir. Remisyon indüksüyonu sonrası, MS'de genel sağkalım ve lösemisiz sağkalım avantajı sağladığı için, alloHKHN'nin dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Miyeloid sarkom, granülositik sarkom, akut miyeloid lösemi, ampulla vateri, pankreas



Resim 1. MR, MRCP ve FDG PET/BT ile ampulla vaterideki lezyonun görüntüleri.



Resim 2. İmmunhistokimyasal incelemede tümör hücreleri, miyeloperoksidaz (MPO), CD117, CD34 ve CD99 ile pozitif boyanırken, CD20, CD79a, CD19, CD3 ve CD2 ile negatif reaksiyon göstermektedir.

Genellikle KHAK, KLL tanısından uzun yıllar sonra sekonder olarak gelişmekle beraber vakamızda olduğu gibi eş zamanlı tanı oldukça nadir görülmektedir. KLL de görülen immun baskılanma ve B hücre disfonksiyonu ile beraber sigara ortak risk faktörü olarak kabul edilebilir. Bir çalışmada, KLL'nin sigara ile anlamlı bir ilişkisi bildirilmiştir. KLL hastaları, akciğer kanseri konusunda bilgilendirilmeli, sigarayı bırakmaları şiddetle tavsiye edilmelidir. Aynı şekilde KHAK tanılı hastalarda lenfositoz varlığı dikkatle takip edilmeli, eş zamanlı B hücreli lenfoproliferatif hastalıkların eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: kll,küçük hücreli akciğer kanseri,ikincil kanser

Kaynaklar

1.Rahal PS, Cornelius V. Oat cell carcinoma of the lung in patients with CLL. J Ky Med Assoc. 1994;92(5):183-187.

2.Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia--a possible immunologic mechanism. J Natl Cancer Inst. 1978;61(2):337-340.

3.Brown LM, Gibson R, Blair A, Burmeister LF, Schuman LM, Cantor KP, et al. Smoking and risk of leukemia. Am J Epidemiol 1992;135:763–8.

4. Fukaura A, Tazawa H, Fujii H, et al. Synchronous cancer of squamous cell carcinoma of the lung and lymphocytic leukemia (B-cell type): a case report. Jpn J Clin Oncol. 1992;22(3):210-215.

Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-107 Referans Numarası: 89

EŞ ZAMANLI NADİR GÖRÜLEN BİR BİRLİKTELİK:KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ VE KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ

Mesut Tığlıoğlu, Buğra Sağlam, Merih Reis Aras, Fatma Yılmaz, Ümit Yavuz Malkan, Pınar Akyol, Murat Albayrak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diskapi Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Erişkinlerde en sık gözlenen lösemi tipi; tüm lösemilerin %25'ini oluşturan kronik lenfositik lösemi (KLL)'dir. Batı toplumlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insidansı 4/100.000 saptanmıştır. KLL ileri yaş hastalığıdır ve görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Hastaların çoğu lenfositoz ile birlikte asemptomatik olarak tedavisiz takip edilirken, bir kısmı da agresif klinik seyir gösterip sitopenilerle presente olabilir ve kemoterapi endikasyonu doğurabilir. KLL'de immunitenin baskılanması ve B hücre disfonksiyonu ikincil malignitelere neden olabilmektedir. Çok daha nadir hasta grubunda ise KLL ve solid organ tümörleri eş zamanlı görülebilmektedir. Bu durumda etyolojide patolojik veya sitogenetik ortak mekanizmalar veya sigara, radyasyon gibi ortak risk faktörleri rol oynamaktadır. Biz de; ender görülen küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile KLL birlikteliğini, literatüre katkısı olabileceği kanaatiyle sunmak istedik.

Olgu sunumu: 82 yaşında, 30 paket/yıl sigara kullanım öyküsü olan erkek hastanın, yaklasık 1 aydır devam eden denge kaybı şikayetiyle yapılan tetkiklerinde, sol akciğer üst lobta 3x2x2 cm boyutlu düzensiz sınırlı kitle tespit edildi. Kitleden yapılan ince iğne biyopsisi sonucu KHAK olarak raporlandı ve yapılan değerlendirmede Evre 3 olarak kabul edildi. Göğüs hastalıkları kliniği tarafından hastaya cisplatin 75 mg/m^2 + etoposit 100 mg/m^2 kemoterapi protokolu başlandı. Tanı sürecinde, uzun süredir devam ettiği öğrenilen lenfositoz saptanan hastanın periferik yaymasında olgun lenfosit infiltrasyonu ve basket hücreleri izlenmesi üzerine flow sitometri tetkiki istendi. Flow sitometrik incelemesinde CD5,CD19,CD20,CD23 pozitif; CD10,CD103 negatif olarak saptandı ve bu bulgular B-lenfoproliferatif hastalık (KLL) olarak raporlandı. Ayrıntılı kan tetkikleri ve görüntüleme ile Evre 1 KLL olarak değerlendirilen hasta tedavisiz izleme alındı. Takiplerinde derin anemi saptanan hastadan istenen direk coombs testinin pozitif (IgG); biyokimyasal belirteçlerin hemoliz ile uyumlu olması üzerine otoimmün hemolitik anemi tanısı konan hastaya 1 mg/kg/gün dozundan (60 mg/gün) metilprednizolon tedavisi başlandı. Kortikosteroid tedavisi ile hastanın hemoglobin değerinde belirgin artış; hemoliz parametrelerinde düzelme izlendi ve steroid tedavisine doz düşürülerek devam edildi. Steroid tedavisi tamamlanan ve hemogram parametreleri normal sınırlarda izlenen hasta KLL açısından hematoloji bölümünce tedavisiz takip edilmektedir. Aynı zamanda KHAK tanısı ile kemoterapisinin 3. kürünü tamamlanmış olup göğüs hastalıkları bölümünce izlenmektedir.

Tartışma: KLL; akciğer, meme, kolon, prostat kanseri gibi birçok solid tümör için yüksek risk faktörü oluşturmaktadır. 4,869 KLL hastasının sekonder malignite için tarandığı çalışmada 33 akciğer kanseri tespit edilmiş olup KHAK; akciğer kanserleri arasında %6 oranında saptanmıştır.

Trombosit Bozuklukları / Tromboz ve Antitrombotik Tedavi

P-108 Referans Numarası: 156

ECLUZİMAB ALMAYI REDDEDEN PNH TANILI HASTADA ACİL DOĞUM SONRASI GELİŞEN MASİF TROMBOZ OLGUSU

Vedat Aslan, İlknur Nizam Özen, Ramazan Erdem, Mesut Göçer, Fatma Aykaş, Mehmet Çelik, Gülay Çetin, Erdal Kurtoğlu

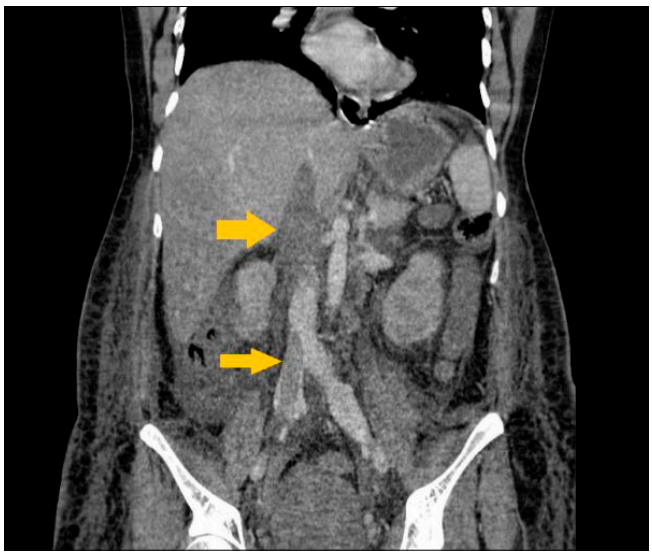
Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Olgu: Coombs negatif hemolitik anemi ve demir eksikliği tanısı alan 23 yaşında kadın hastaya FLAIR testi ile Paroksismal Noktürnal Hemoglobunuri (PNH) tanısı kondu. Granülosit klonu%81 ve monosit klonu %86 olarak saptandı. Hastaya tromboz riski açıklandı ve Eculizumab tedavisi planlandı ancak hasta reddetti. Oral demir ile hemoglobin seviyesi 11 gr / dL'ye yükseltildi. Takip süresince herhangi bir komplikasyon olmadı. 6 ay sonra gebe kaldığını öğrenen hasta bize başvurdu. Ecluzimab tedavisi almazsa tromboz gelişebileceği belirtildi ancak hasta tedaviyi yine kabul etmedi. Hemoliz arttığı için hgb değerleri transfüzyon gerektirecek düzeye kadar düştü. Gerektiğinde transfüzyonlar ve profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. D-dimer düzeyi yüksek hastanan hastada tromboz araştırıldı. Portal veya hepatik ven trombozu yoktu, DVT saptanmadı. Kardiyak açıdan EKO normaldi. Gebeliğin 28. haftasında alt ekstremitelerde aşırı ödem ve nefes darlığı şikayetleri ile Acil Servis'e başvuran hastaya acil sezeryan yapıldı. Doğum sonrasında çekilen batın BT'sinde vena kava inferior ve iliak venlerde masif tromboz saptandı. Yoğun bakım ünitesinde yüksek doz antikoagülasyon tedavilerine rağmen tromboz düzelmedi. Masif tromboz nedeniyle böbrek ve karaciğer yetmezliği gelişti. Bebek doğumdan bir gün sonra öldü.

Hastadaki masif tromboz sadece Eculizumab tedavisinden sonra düzeldi. Trombozun düzelmesiyle ödemleri belirgin olarak düzeldi. Renal ve karaciğer değerleri de düzelen hasta dört hafta sonra hasta taburcu edildi. Herhangi bir komplikasyonu kalmayan hasta halen iyi durumdadır. Eculizumab ve antikoagülasyon tedavi ile kontrol altındadır.

Sonuç: Eculizumab tedavisi almayan PNH hastalarında gebelik, tromboz açısından çok yüksek risklidir. Gebelikte tromboz en çok doğum sonrası altı hafta içerisinde izlenir. PNH hastalarında Ecluzimab, gebelik sürecinde de güvenle kullanılabilmektedir.

Anahtar kelimeler: PNH, tromboz, gebelik



Resim 1. Abdominal tromboz

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-109 Referans Numarası: 28

POLİSİTEMİA VERA SONRASI GELİŞEN PERİFERAL T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Zeynep Dikici, Atakan Tekinalp, Taha Ulutan Kars, Sinan Demircioğlu, Özcan Çeneli

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Periferal T hücreli lenfomalar (PTHL) genellikle agresif seyreden heterojen bir grup olup tüm erişkin non-hodgkin lenfomaların %15'ten azını oluştururlar. Hastalar genellikle jeneralize lenfadenopati ile başvururlar. Polisitemia vera (PV) ise BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan ve hematopoetik öncü hücrelerin artmış duyarlılığı sonucunda, kan hücrelerinin başta eritroid seri olmak üzere, değişken oranda granülosit, monosit ve trombositlerin de kontrolsüz çoğalması ile karakterize klonal bir hastalıktır. Tromboembolik olaylar mortalite ve morbiditenin major nedenidir. Post-PV myelofibrozis ve akut myeloid lösemi / myelodisplastik sendroma transformasyon PV hastalarında görülebilecek durumlar olup diğer bir mortalite nedenidir. PV sonrası non-Hodgkin lenfoma gelişimi oldukça nadir bir durumdur. Burada PV ile takip edilirken PTHL tanısı alan bir olgumuzu sunduk.

Olgu: 70 yaşında kadın hasta. Bilinen koroner arter hastalığı ve hipertansiyon öyküsü olan hasta ekim 2018 de koroner anjiyografi esnasında polisitemi saptanması üzerine yapılan tetkiklerde polistemia vera tanısı aldı. Yüksek risk grubunda olan hasta sitoredüktif (hidroksiüre) tedavi başlanarak takip edildi. Mart 2020'de dışmerkeze boyunda şişlik şikayeti ile başvuran hastanın servikal lenfadenopati eksizyonel biyopsisi T hücreli lenfomayı düşündürmesi üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Başvurudaki fizik muayenesinde genel durumu orta, şuuru açık, oryante, koopere ve vital bulguları stabildi. Öyküsünde son 1 ayda 15 kg kaybı, gece terlemesi ve ateş yüksekliği mevcuttu. ECOG performans durumu 2 olarak değerlendirildi. Hastanın lenf nodu biyopsisi yeniden değerlendirilmek üzere patolojiye konsülte edildi. PET-BT planlandı. Patoloji; Periferal T hücreli non-Hodgkin Lenfoma olarak sonuçlandı. PET-BT de dalakta FDG tutulumu diffüz artmıştı, onun dışında anlamlı tutulum yoktu. Servika lenf nodu ve dalak tutulumu olan hasta Evre III (Ann Arbor) hastalık olarak kabul edildi. Uluslararası prognostik indeksi (IPI) 4 olup yüksek riskli grupta idi. Hastaya CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, metilprednizolon) kemoterapisi başlandı. En son 2. kür CHOP kemoterapisi alan hastanın halen takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: Polisitemia vera seyrinde tromboembolik olaylar, post-PV myelofibrozis gelişimi, AML/MDS transformasyonu beklenirken PV sonrası sekonder malignite gelişimi nadirdir. Lenfoproliferatif hastalıklar ile Polisitemia vera arasındaki ilişki ise oldukça zayıftır. Olgumuzdaki PV ve PTHL birlikteliği nadir de olsa hastaların farklı klinik durumlar ile başvurabileceğini düşündürmelidir.

Anahtar kelimeler: Periferal T-Hücreli Lenfoma, Polisitemia Vera

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127:2375.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26:4124.
3. Spivak JL,Barosi G, Tognoni G, et al. Chronic myeloproliferative disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 200, 2003.
4. Barbui T, Carobbio A, Rumi E, et al. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology. Blood 2014; 124:3021.
5. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood 2014; 124:2507.
6. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, Hemminki K. Higher risk of primary cancers after polycythaemia vera and vice versa. Br J Haematol 2011; 153:283.

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-110 Referans Numarası: 159

HODGKİN LENFOMALI HASTALARIMIZIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sevil Avcı[1], Hava Üsküdar Teke[1], Neslihan Andıç[1], Nur Oğuz Davutoğlu[1], Eren Gündüz[1], Ertuğrul Çolak[2]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkarı Abd, Hematoloji Bd
[2]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Abd

Giriş: Hodgkin lenfoma, erişkindeki kür olabilen birkaç maligniteden birisidir. Mikst inflamatuvar infiltrat içinde Reed-Stenberg hücreleri olarak tanımlanan, diagnostik dev hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Birçok klinik, morfolojik ve biyokimyasal parametreler Hodgkin lenfoma prognozunda önemlidir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda 2008-2018 yılları arasında WHO 2008 sınıflamasına göre Hodgkin lenfoma tanısı almış 130 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 80'i erkekti (%61.5).Yaş ortalaması 46,5±15.8 yıl (20-89) idi. Tanı anında %3.1'i (n=4) evre 1, %34.6'sı (n=45) evre 2, %30.8'i (n=40) evre 3, %31.5'i (n=41) evre 4 idi %67.7'sinde (n=88) B semptomları, %43.8 (n=57) hastada ekstranodal hastalık saptandı. 121'ü (%93.1) klasik HL, 9'u (%6.9) NLPHL patolojik tanılıydı. En sık başvuru şikayeti %40.8 ile boyunda şişlikti (n=53). %99.2'sine (n=129) 1. basamak tedavi olarak ABVD kemoterapisi verilmişti. Tüm hastalar için ortalama takip süresi 151±10 (131,27-170,82) ay idi. Takip süresince toplam 19 hasta kaybedildi, bu hastalarda tanıdan ölüme kadar geçen zaman ortalama 38.9±51.49 (0.06-170) aydı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde genel sağkalım (OS) %85.4, relapssız sağkalım (RFS) %86.2 iken, 5 yıllık OS %88.7, 10 yıllık OS ise %82.2 saptandı Tek değişkenli sağkalım analizine göre, hemoglobin, albümin ve ALP'ın genel sağkalım üzerine etkileri olan bağımsız birer laboratuvar değişkeni oldukları görüldü (p<0.0001, p <0.0001, p<0.001). Ekstranodal tutulumun tek değişkenli varyant analizine göre sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu saptandı (p=0.007). Bunun yanı sıra yaş (p=0.001), ECOG performans skoru (p<0.001), kemik iliği tutulumu (p=0.05), B semptom varlığının da (p=0.049) tek değişkenli sağkalım analizine göre genel sağkalım üzerine olumsuz etkileri olan bağımsız birer risk faktörü oldukları görüldü. İleri evre hastaların progrostik değerlendirmesinde kullanılan IPS skorunun genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.001), relapssız sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi (p>0.05). Hastaların yaşam sürelerine etkilerini incelemeye yönelik yapılan çoklu değişkenli analiz sonuçlarına göre ise yaş (p<0.001), albümin düzeyi (p=0.041), ALP (p=0.005) lökosit sayısı (p=0.028) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuçolarak, HL'da prognoz açısından en önemli belirteçler Hb, lökosit, ALP, albumin, ektsranodal tutulum varlığı, ECOG performansı, KI tutulumu, B semptom varlığı, yaş ve IPS skorudur.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, klinik, prognostik faktörler

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-111 Referans Numarası: 30

BAŞLAGIÇ KARACİĞER VE DALAK FLUORODEKSİGLUKOZ DÜZEYİNİN TEDAVİ BAŞARISI VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

İstemi Serin[1], Aysel Ünver Özkahraman[2], Mehmet Hilmi Doğu[1]

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

Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Hodgkin dışı lenfomaların en yaygın ve agresif formudur. DBBHL hastalarında prognozu ve sağkalımı öngören Uluslararası Prognostik İndeks (IPI), Revize Edilmiş Uluslararası Prognostik İndeks (R-IPI) veya Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı - Uluslararası Prognostik İndeks (NCCN-IPI) gibi sınıflandırmalara ek olarak, birçok çalışmada daha kolay, daha ucuz, daha hızlı uygulanabilir prognostik verilerin araştırıldığını görmekteyiz. Çalışmamızda, DBBHL hastalarında tanı anı karaciğer ve dalak florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu ile prognoz, tedavi yanıtı, nüks ve sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2009-2019 yılları arasında izlenen hastalar retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, laboratuvar, PET / BT karaciğer dalak SUVmax değerleri, Ann Arbor evresi, ECOG düzeyleri, ekstranodal tutulum varlığı, B semptomlarının varlığı, IPI skoru, tedavi yanıtları, takip süresi, rekürrens ve genel sağkalım kaydedildi.

Bulgular: Karaciğerin medyan SUVmax'ı 3.87 (dağılım: 2.04-19.70) ve dalağın medyan SUVmaxı 3.1 (dağılım: 1.75-58.85) idi. SUVmax medyan değerleri esas alınarak hastalar iki gruba ayrıldı. Düşük-yüksek SUVmax grupları arasındaki IPI skor dağılımı tedaviye yanıt, rekürrens ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0.05$).

Tartışma: Literatürde, karaciğer ve dalak SUVmax'ı ile prognoz üzerine farklı bir çalışma olmadığını görmketeyiz. SUVmax arttıkça DBBHL'de en yüksek medyan tümör veya toplam vücut SUVmax değerleri ile yapılan çalışmalarda; progresyonsuz sağkalımda azalma, tedaviye yanıtta azalma, rekürrensde artış ve kötü prognoz saptanmıştır. Çalışmamızda karaciğer ve dalak SUVmax grupları arasında yaş, cinsiyet, klinik semptomlar, IPI prognoz skoru, tedaviye yanıt, rekürrens ve sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Pet/BT, SUVmax, Fluorodeksiglukoz (FDG), Prognoz

Kaynaklar

1. Iqbal J, Joshi S, Patel KN, Javed SI, Kucuk C, Aabida A, d'Amore F, Fu K. Clinical implication of genome-wide profiling in diffuse large B-cell lymphoma and other subtypes of B-cell lymphoma. Indian J Cancer 2007;44:72-86. doi: 10.4103/0019-509x.35814.
2. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer. 2011 Jun 1;117(11):2530-40. doi: 10.1002/cncr.25765.
3. Morgan G, et al. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group. Ann Oncol, 1997; 8(2):49-54. doi: 10.1093/annonc/8.suppl_2.S49.
4. Armitage, James O. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood, 2007; 110(1):29-36. doi: 10.1182/blood-2007-01-041871.
5. Nagel S, Hirschmann P, Dirnhofer S, Günthert U, Tzankov A. Coexpression of CD44 variant isoforms and receptor for hyaluronic acid-mediated motility (RHAMM, CD168) is an International Prognostic Index and C-MYC gene status-independent predictor of poor outcome in diffuse large B-cell lymphomas. Exp Hematol, 2010; 38(1):38-45. doi: 10.1016/j.exphem.2009.10.010.
6. Jovanović MP, Jaković L, Bogdanović A, Marković O, Martinović VC, Mihaljević B. Poor outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma is associated with high percentage of bcl-2 and Ki 67-positive tumor cells. Vojnosanit Pregl. 2009 Sep;66(9):738-43. doi: 10.2298/vsp0909738p.

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-112 Referans Numarası: 32

COVID-19 PNÖMONİSİ Mİ HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM MU?

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Mediha İrem Onar[2], Avni Ulusoy[2]

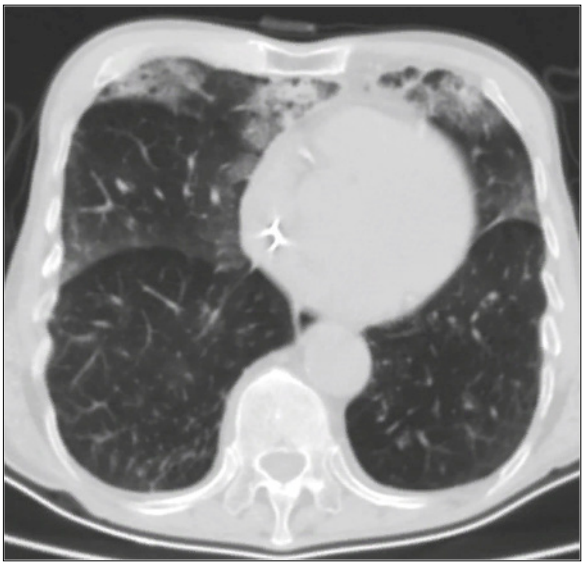
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Hipereozinofilik sendrom (HES), eozinofillerin aşırı proliferasyonu, eozinofilik infiltrasyon ve sitokin salınımı ile karakterize bir grup bozukluktur. Teşhis kriterleri; en az 6 ay boyunca 1.500 / µL veya daha yüksek eozinofil sayısı, organ tutulumu ve diğer eozinofili nedenlerinin dışlanmasıdır. Olgu: 67 yaşında, kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı olan erkek hasta, ateş ve nefes darlığı ile başvurduğu acil servisten COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) ön tanısı ile pandemi servisine yatırıldı. Hastanın toraks görüntülemesi COVID-19 ile uyumluyken, nazofaringeal sürüntü polymerase chain reaction (PCR) sonucu iki kez negatifti. Bu süreçte eozinofili nedeniyle hematolojiye konsulte edilen hastanın; kan sayımında 20000 / mm3 eozinofili tespit edildi. Bir yıldan fazla bir süredir eozinofil sayısının benzer düzeylerde olduğu ve progresyon gösterdiği anlaşılan hastanın platelet drived growth factor reseptor (PDGFR) alfa sonucu pozitif sonuçlandı. Pandemi süreci nedeniyle bronkoalveoler lavaj uygun görülmedi. 1 mg / kg glukokortikosteroid ile klinik ve radyolojik tam yanıt alınan hastanın tedavisinin imatinib mesilat ile devamı planlandı. Sonuç: HES, çoklu sistem ve organ tutulumu bulguları ile ortaya çıkabilir. Kalp yetersizliği, pulmoner tutulum ve eozinofili ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında HES kesinlikle düşünülmelidir. Erken tanı, organın erken teşhisi ve sistem tutulumu, hastalığın kontrolü ve organ işlev bozukluğunun önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

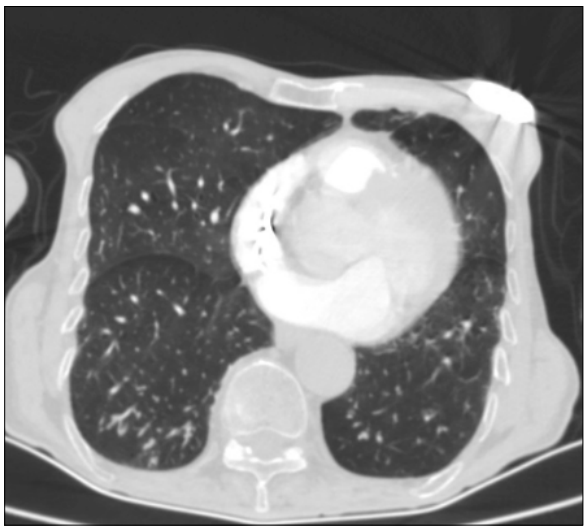
Anahtar kelimeler: COVID-19, HES, PDGFR alfa, Glukokortikosteroid, İmatinib

Kaynaklar

1.Rothenberg ME. Eosinophilia. New Engl J Med 1998;338:1592–1600.
2.Pardanani A, Patnaik MM, Tefferi A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006;133:468–492
3.Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A.Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-Care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. Mayo Clin Proc 2010; 85: 158 - 164.
4. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the Unites States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J Allergy Clin Immunol 2010;126:179– 181.
5.Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 1982;97:78–92
6. Gotlib J, Cools J, Malone JM, et al. The FIP1L1-PDGFRa fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: Implications for diagnosis, classification, and management. Blood 2004;103:2879–2891.
7. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndromes: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1319–1325.



Resim 1. Tanı Anı Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntüsü



Resim 2. Glukokortikosteroid Sonrası 3. Hafta Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntüsü

■ İnfeksiyon ve Destek Tedaviler

P-113 Referans Numarası: 33

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ OLGULARDA MUKORMİKOZİS DEĞERLENDİRME VE SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİM

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Nagehan Didem Sarı[2], Tolga Kırgezen[3]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kulak, Burun, Boğaz Kliniği

Giriş: Mukormikoz, Zygomicetes sınıfına ait olan küf mantarlarının neden olduğu agresif ilerleyici ve yüksek mortalite ile seyreden invaziv bir mantar enfeksiyonudur. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda, özellikle kök hücre nakli sonrası takip edilen hastalarda Aspergillus sp. en sık görülen mantar enfeksiyonudur.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda, Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında mukozikoz tanısı alan hematolojik malignitesi olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, hematolojik hastalıkları ve komorbiditeleri, radyolojik değerlendirmeleri, semptom ve bulguları, tedavileri ve sonuçları değerlendirildi.

Sonuçlar: Olgularımız 9/19 (%47.37) maksillofasiyal ve 10/19 (%59.9) rinoorbital mukor hastası idi. Hastaların 15'inde (%78.95) sadece hematolojik malignite varken, diğerlerinde diyabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi ek predispozan faktörler vardı. En sık görülen bulgular tekrar eden ateş, mukopürülan nazal akıntı ve periorbital ödemdi. Hastaların 12/19'unda (%62.2) endoskopik sinüs cerrahisi + antifungal tedavi vardı ve 7/19'unda (%37.8) sadece antifungal tedavi mevcuttu. Hastaların 15/19'u (%79.95) ex olurken, 4/19'u sekel ile iyileşti.

Tartışma ve Sonuç: Ülkemizde hematolojik maligniteli hasta grubunda yapılan ilk büyük ölçekli mukormikozis çalışması, tedavi algoritmasının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Etkili ve erken cerrahi ve antifungal uygulamanın, özellikle tomografik yıkım bulguları olan ve tekrar eden ateşi bulunan olgularda mortaliteyi azaltacığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Mukormikozis, Hematolojik Malignite, Mortalite, Cerrahi

Kaynaklar

1- E.Bouza, P Muñoz, J Guinea. Mucormycosis: an emerging disease? Clinical Microbiology and Infection. Volume 12, Supplement 7, December 2006, Pages 7-23. doi: https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01604.x

2- Kontoyiannis DP, Lewis RE, Lortholary O et al. Future directions in mucormycosis research [published correction appears in Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):1220. Lotholary, Oliver [corrected to Lortholary, Oliver]] [published correction appears in Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(8):1203. Roillides, Emmanuel [corrected to Roilides, Emmanuel]]. Clin Infect Dis. 2012;54 Suppl 1(Suppl 1):S79-S85. doi:10.1093/cid/cir886

3- Slavin M, van Hal S, Sorrell TC et al. "Invasive infections due to filamentous fungi other than Aspergillus: epidemiology and determinants of mortality." Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 21 5 (2015): 490.e1-10. doi: 10.1016/j.cmi.2014.12.021.

4- Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006. Emerg Infect Dis. 2011 Oct;17(10):1855-64. doi: 10.3201/eid1710.110087.

5- Kontoyiannis DP, Lewis RE. Agents of mucormycosis and entomophthoramycosis. 7th edn Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2010:3257–69

Tablo 1. Demografik Veriler, Hematolojik Hastalıklar ve Antifungal Kullanımı

	n (%)
Ortalama Yaş	54(23-84)
Cinsiyet (Erkek/ Kadın)	7/12
Hematolojik Tanılar	
Akut Miyeloid Lösemi (AML)	5(26.32)
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	4(33.33)
Lenfoma	2(10.53)
Aplastik Anemi (AA)	2(10.53)
Miyelodisplastik Sendrom (MDS)	2(10.53)
Multipl Miyelom + Diyabetes Mellitus(DM) + Kronik Böbrek Yetersizliği (KBY)	1(5.26)
AML + DM	1(5.26)
MDS + DM + KBY	2(10.53)
Antifungal Kullanımı	11(57.89)
Flukonazol	4(33.33)
Posakonazol	3(15.79)
Vorikonazol	4(33.33)
Anatomik Lokalizasyon	
Maksillofasyal	9(42.1)
Rinoorbital	10(57.9)
Tedavi	
Endoskopik Sinus Cerrahisi + Medikal Tedavi	12(62.2)
Yalnızca Medikal Tedavi	7(37.8)
Sonuç	
Ölüm	15(79.95)
İyileşen	4(33.33)

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-114 Referans Numarası: 34

DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VAKASINDA İZOLE PERİKARDİYEL NÜKS: OLGU SUNUMU

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Avni Ulusoy[2], Mediha İrem Onar[2]

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

Giriş: Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma (DBBHL), Hodgkin dışı lenfomaların (NHL) en yaygın alt tipidir ve lenfadenopatiler, kitlesel lezyonlar veya ekstranodal tutulum ile ortaya çıkabilir. DBBHL hastalarında nüks genellikle tedaviden sonraki ilk yıllarda görülür ve ilk lokalizasyonun dışındaki farklı bir alanda ortaya çıkabilir.

Olgu: Lenf nodu patolojik incelemesi ile nodüler sklerozan Hodgkin Lenfoma (HL) tanısı konan kadın hasta kemoterapi ve radyoterapi sonrası remisyonda izlenmekte iken, izlemin 11. yılında yeni gelişen lenfadenopatiler ile kliniğimize başvurdu. Başvuru anında 45 yaşında olan hastanın yeni lenf nodu patolojisi DBBHL ile uyumlu sonuçlandı. 8 kür R-CHOP ve merkezi sinir sistemi profilaksisi amacıyla 2 kür yüksek doz metotreksat tedavisinden sonra, masif splenomegali ve dalak rezidüsü nedeniyle splenektomi planlandı. Tedavi sonu Pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (PET / BT) tam remisyon ile uyumlu idi. Hastanın son görüntülemeden 3 ay sonra nefes darlığı ve göğüs ağrısı nedeniyle planlanan yeni PET/BT'de izole perikardiyal kitle (standartlaştırılmış tutulum değeri - suv: max: 34.8) tespit edildi. Perikardiyal bölgenin patolojik incelemesi sonucunda DBBHL nüksü tespit edildi.

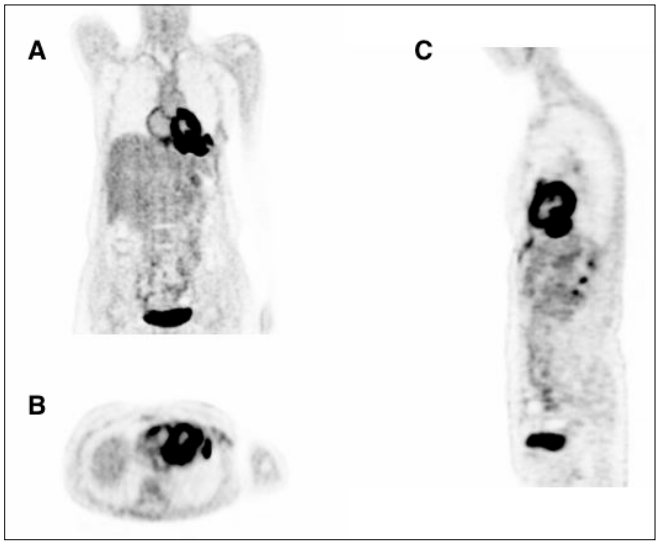
Sonuçlar: DBBHL hastalarında agresif bir klinik söz konusu olsa da, kardiyak tutulum oldukça nadirdir. Vakamızda, tedavi sonrası izole perikardiyel kitle tespit edildi. DBBHL relaps vakalarında klinisyen ve patologların işbirliği ve hızlı değerlendirme çok önemlidir. Perikardın tümöral invazyonu

çoğunlukla ikincil maligniteleri düşündürse de, lenfoma nüksünün de mümkün olduğu unutulmamalıdır.

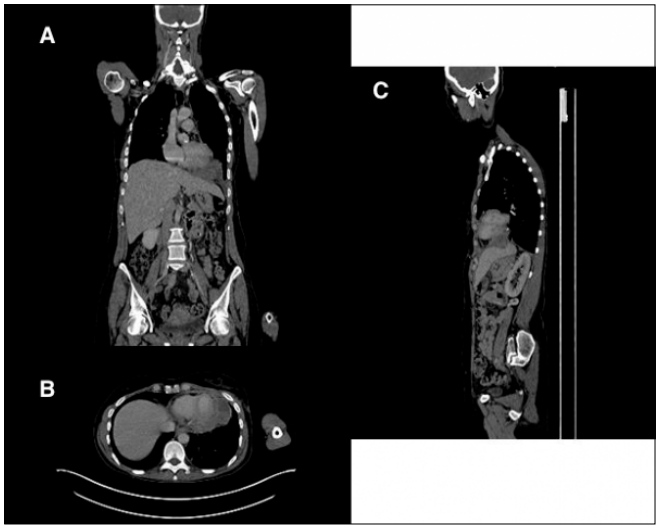
Anahtar kelimeler: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma, Nüks, İzole Perikardiyel Tutulum

Kaynaklar

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2780-95. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2780
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001.Blood. 2006 Jan 1;107(1):265-76. Epub 2005 Sep 8. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508
3. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, Sinha R, Ward KC, Brawley OW, Lipscomb J, Flowers CR. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell. Cancer. 2011 Jun 1;117(11):2530-40. doi: 10.1002/cncr.25765. Epub 2010 Dec 22. DOI: 10.1002/cncr.25765
4. Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. Br J Haematol. 2004 Jan;124(2):151-9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04749.x
5. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005 Aug;80(8):1087-97. DOI: 10.4065/80.8.1087
6. Lichtman MA. The Non-Hodgkin Lymphomas. Williams Hematology, 7th ed. 2005;1407– 1459. New York: McGraw-Hill.



Resim 1. İzole Perikardiyel Kitlenin Koronal (A), Transvers (B) ve Sagittal (C) PET Görüntüleri



Resim 2. İzole Perikardiyel Kitlenin Koronal (A), Transvers (B) ve Sagittal (C) Bilgisayarlı Tomografi (BT) Görüntüleri

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-115 Referans Numarası: 35

İZOLE NAZOFARENGEAL KİTLE AYIRICI TANISINDA NADİR BİR HASTALIK: SOLİTER PLAZMOSİTOM

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu

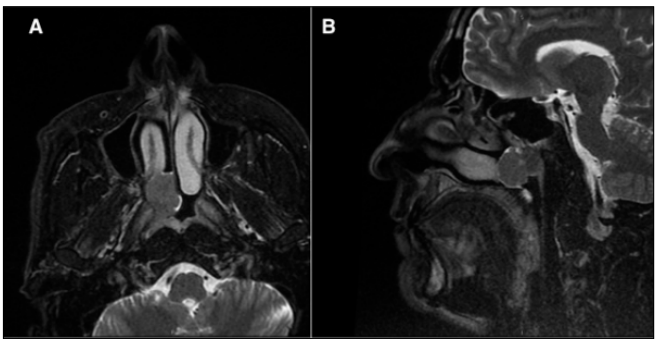
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Soliter plazmasitom, tüm plazma hücre hastalıklarının%3-5'ini oluşturur. Olgumuz izole nazofaringeal kitle ile başvuran 55 yaşında erkek hastadır. Olgu: İç hastalıkları kliniği tarafından nefes darlığı ve yutma güçlüğü şikayetleri ile Kulak, Burun, Boğaz hastalıkları kliniğine konsulte edilen hastanın, nazofaringeal tümör ön tanısı ile yapılan endoskopik inceleme, manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve tomografi sonucunda nazofarenksten başlayıp sağ nazal kaviteye ulaşan kitle tespit edildi. Biyopsi incelemesinde CD20 (-), CD19 (-), CD138 (+), CD38 (+), kappa (+), lambda (-), siklin D1 (-) kappa hafif zincir klonal plazma hücreleri tespit edildi ve hasta hematoloji kliniğimize devredildi. Pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi (PET / BT), biyokimyasal incelemeler ve kemik iliği biyopsisi ile sistemik hastalık dışlandı. Remisyon, sadece lokalize radyoterapi ile sağlandı. Sonuç: Soliter plazmositomlar, bulundukları yere bağlı olarak farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilirler. Tanı, tümör içeren klonal plazma hücresinin patolojik olarak ortaya konulması, başka lezyon olmaması veya multipl miyelom ile ilişkili doku organ hasarı veya kemik iliğinde%10'dan fazla monoklonal plazma hücresinin olmaması ile konulmaktadır. Radyoterapi tedavi için hayati rol oynar.

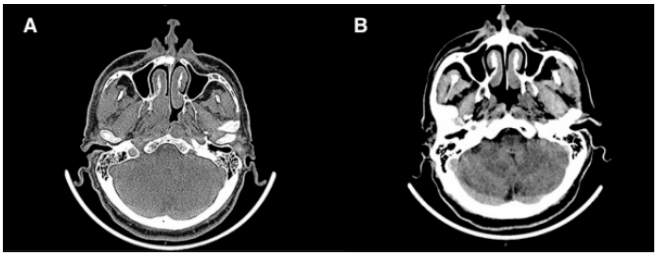
Anahtar kelimeler: Nazofarengeal Kitle, Plazmositom, Radyoterapi

Kaynaklar

1.International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003 Jun;121(5):749-57.
2. Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, Haydaroglu A. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma. ScientificWorldJournal. 2012;2012:895765. doi: 10.1100/2012/895765.
3. Du RC, Li HN, Huang W, Tian XY, Li Z. Unusual coexistence of extramedullary plasmacytoma and nasopharyngeal carcinoma in nasopharynx. Diagn Pathol. 2015 Sep 17;10:170. doi: 10.1186/s13000-015-0405-y.
4. Chang YL, Chen PY, Hung SH. Extramedullary plasmacytoma of the nasopharynx: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2014 Feb;7(2):458-460. doi: 10.3892/ol.2013.1712.
5. Cao D, Li L, Liu L, Xiao W, He X, Tang Z et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the adrenal gland: a rare case report with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Dec 1;7(12):9072-5.
6. Galieni P, Cavo M, Avvisati G, Pulsoni A, Falbo R, Bonelli MA et al. Solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma: two different entities? Ann Oncol. 1995 Sep;6(7):687-91. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059285.



Resim 1. Transvers (A) ve Sagittal (B) T1-Ağırlıklı Magnetik Rezonans (MR) Kesitleri- Tanı Anı



Resim 2. Transvers Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kesitleri, Tedavi Öncesi (A), Sonrası (B)

■ Kemik İliği Yetersizliği ve Myelodisplastik Sendromlar

P-116 Referans Numarası: 36

PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNURİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS BİRLİKTELİĞİ

İstemi Serin, Osman Yokuş, Hasan Göze

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri (PNH), edinilmiş intravasküler hemolitik anemi, büyük çaplı damarlarda tromboz ve pansitopeni- kemik iliği yetmezliği ile tanımlanan, 1/1000000 insidansı ile çok nadir görülen bir hastalıktır. Sistemik lupus eritematozus (SLE) da otoimmün temelli bir hastalık olarak görülür ve iki hastalığın birlikteliği nadiren bildirilmektedir.

Olgu: Olgumuz, pansitopeni ile başvuran 30 yaşında bir kadın hastaydı ve ilk olarak SLE tanısı aldığı romatoloji kliniğinde değerlendirilmişti; ancak fluorescein labeled proaerolysin (FLAER) testi ile PNH klon tespiti nedeniyle kliniğimize sevk edildi. Hastanın kemik iliği biyopsisi hipoplastik anemiyi desteklemedi. Hasta SLE nedeniyle, romatoloji kliniği ile ortak immunsupresif tedavi altında izlendi; mevcut immünsüpresif tedavi altında tam kan sayımı ve klinik tablosu tamamen düzeldi. Mevcut tablo, otoimmün hastalığa sekonder yanlış pozitif PNH klonu kabul edilerek takibe alındı.

Sonuç: CD59-CD55 eksikliğinin otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni veya SLE ile birlikteliği bildirilmiştir. Bu nedenle, olgumuzda PNH klonuna neden olan faktör SLE ile ilişkilidir ve SLE'ye özgü tedavi ile klinik yanıt alma açısından klinisyenler için önemli bir örnektir.

Anahtar kelimeler: Paroksismam Nokturnal Hemoglobinuri, Sistemik Lupus Eritematozus, İmmunsupresif Tedavi

Kaynaklar

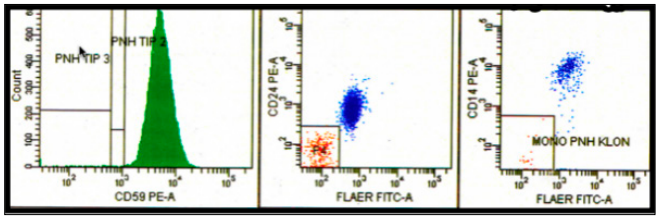
1.Ruiz-Delgado GJ, Vázquez-Garza E, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Abnormalities in the expression of CD55 and CD59 surface molecules on peripheral blood cells are not specific to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology. 2009 Feb;14(1):33-7. doi: 10.1179/102453309X385089.

2.Zacks MA, Garg N. Recent developments in the molecular, biochemical and functional characterization of GPI8 and the GPI-anchoring mechanism [review]. Mol Membr Biol. 2006 May-Jun;23(3):209-25. doi: 10.1080/09687860600601494.

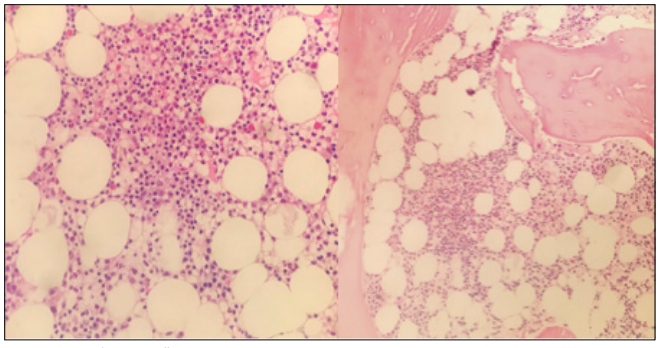
3.Rocha Juliana Maria Camargos, Silva Maria Luíza, Souza Marcelo Eduardo de Lima, Murao, Mitiko, Araújo Sérgio Schusterschitz da Silva, Santos, Silvana Maria Elói. Detection of PNH cells by flow cytometry, using multiparameter analysis. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 50(2), 105-114. https://doi.org/10.5935/1676-2444.20140003

4.Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances. Indian J Hematol Blood Transfus. 2017 Dec;33(4):453-462. doi: 10.1007/s12288-017-0868-y.

Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 - data analysis, reporting and case studies. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):49-66. doi: 10.1002/cyto.b.21609



Resim 1. Tanı Anı Fluorescein-labeled Proaerolysin (FLAER) Test Sonucu



Resim 2. Kemik İliği Biopsi Örnekleri (Hematoksilen- Eozin Boyası)

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-117 Referans Numarası: 37

İZOLE TROMBOSİTOZ İLE PREZENTE OLAN İKİ KRONİK MİYELOSİTER LÖSEMİ VAKASI

İstemi Serin[1], Mehmet Hilmi Doğu[1], Elif Suyanı[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Kronik miyeloid lösemi (KML) genellikle yüksek lökosit sayısı ve splenomegali seyretmekte, izole trombositoz ile prezentasyon nadiren görülmektedir. Biz izole trombositoz ile başvuran iki KML hastasını sunmayı planladık.

Olgu 1: Ek bir komorbiditesi olmayan izole trombositozlu 44 yaşında erkek hasta, esansiyel trombositemi (ET) şüphesi ile ileri tetkik edildi. BCR / ABL pozitifliği tespit edilen hastaya 400 mg / gün dozda imatinib başlandı ve majör moleküler yanıt elde edildi.

Olgu 2: 74 yaşında kadın hasta trombositoz nedeniyle polikliniğimize sevk edildi. Splenomegalisi olmayan hastanın diğer fizik muayenesi de normaldi. ET şüphesi ile ileri tetkiki planlanan hastanın BCR / ABL'si pozitif saptandı. İmatinib ile majör moleküler yanıt elde edildi.

Sonuç: Mevcut izole trombositozlu vakalarda BCR / ABL varlığı araştırıldı ve pozitif olarak sonuçlandı. BCR / ABL taraması, izole trombositozu olan ve KML bulguları sergilemeyen hastalarda, etkili bir terapötik yaklaşım sağlamak açısından önemli bir yere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Kronik Miyelositer Lösemi, Trombositoz, Tedavi

Kaynaklar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.

2. Tefferi, A., Vannucchi, A.M. & Barbui, T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. Blood Cancer Journal 8, 2 (2018). https://doi.org/10.1038/s41408-017-0041-83.

3. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. Cancer. 2009 Sep 1;115(17):3842-7. doi: 10.1002/cncr.24440. PMID: 19472396.

4. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. JAMA Oncol. 2015 Apr;1(1):97-105. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89. PMID: 26182311.

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-118 Referans Numarası: 38

BİLATERAL ŞİLOTORAKS AYIRICI TANISINDA NADİR BİR HASTALIK: WALDENSTRÖM MAKROGLOBULİNEMİSİ

İstemi Serin[1], Harun Muğlu[2], Mehmet Hilmi Doğu[1], Hasan Göze[1], Osman Yokuş[1]

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

Giriş: Waldenström makroglobulinemisi, IgM monoklonalitesi gösteren B lenfoproliferatif hastalıklar grubunda bulunan bir malignitedir ve farklı klinik belirtilerle ortaya çıkabilir.

Olgu: 52 yaşında erkek hasta, kilo kaybı ve nefes darlığı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Bilgisayarlı tomografi ile yapılan görüntülemelerinde; batında geniş yer kaplayan malign görünümlü bir kitle tespit edilirken, toraks görüntülerinde, bilateral plevral yapraklar arasında 130 mm'ye varan serbest sıvı saptandı. Abdominal kitle ve kemik iliğinden alınan biyopsilerinin, plazmoid farklılaşma gösteren B hücre neoplazisi ve Waldenström kliniği ile birlikte değerlendirildiğinde lenfoplazmositik lenfoma ile uyumlu olduğu bildirildi. İlk kürde CHOP rejimi (Siklofosfamid -Adriamisin-Vinkristin -Prednizolon) tercih edildi. İkinci siklustan sonra yapılan PET-BT görüntülemesi, hastanın tümör boyutunun stabil olduğunu gösterdi; ancak metabolik kısmi gerileme mevcuttu. Dirençli siloto-raks kliniği nedeniyle BDR rejimi (Bortezomib-Deksametazon-Rituksimab)

planlandı. 2. seri bu tedavi ile dramatik klinik yanıt elde edildi ve ilk tedavi sonrası şilotoraks tamamen geriledi.

Tartışma ve Sonuç: Şilotoraks, plevra yaprakları arasında şilöz materyalin birikimi ile görülen nadir bir klinik tablodur. Travmatik ve travmatik olmayan nedenleri vardır. Travmatik olmayan nedenleri en sık malignitelerin oluşturduğunu görmekteyiz. İki ayrı nadir antite olarak, şilotoraks ve Waldenström makroglobulinemisi'nin görülmesi oldukça ilgi çekicidir. Standart tedavi rejimleri değiştiği gibi, alınan yanıtların da farklı olduğu gözlenmektedir. Olgumuzda birinci basamak tedaviye direnç gözlenmiş olup, bortezomib ve rituksimab bazlı tedaviden ise dramatik yanıt alındı.

Anahtar kelimeler: Şilotoraks, Waldenström Makroglobulinemisi, Bortezomib

Kaynaklar

1.Chylothorax: Current Therapeutic Options. Schild HH(1), Pieper C(1. Zentralbl Chir. 2019 Sep;144(S 01):S24-S30. doi: 10.1055/a-0831-2649.

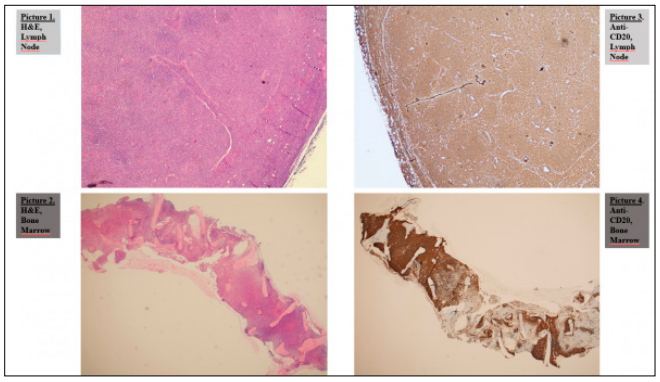
2.Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. Gertz MA, Am J Hematol. 2019 Feb;94(2):266-276. doi: 10.1002/ajh.25292.

3. Otoupalova e, et al. BMJ Case Rep 2017. doi:10.1136/bcr-2017-220750.

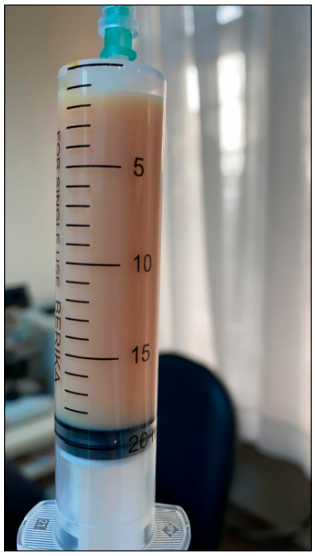
4. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Respir Med. 2010 Jan;104(1):1-8. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.010.

5. Rodriguez Botero N, Zerrate Misas A, Galvez Cardenas K, et al. Chylothorax as an Initial Manifestation of Waldenström macroglobulinemia. Cureus 12(4): e7566. doi:10.7759/cureus.7566.

6. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, Tedeschi A, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50. doi: 10.1093/annonc/mdy146.



Resim 1. Tanı Anı Lenf Nodu ve Kemik İliği Biopsi Örnekleri: Hematoksilen-Eozin ve CD-20 Boyaları



Resim 2. Tanı Anı Plevral Mayii Aspiratı

■ Myeloproliferatif Neoplaziler ve Kronik Myelositer Lösemi

P-119 Referans Numarası: 39

MİYELOFİBROZDA TANI ANI FERRİTİN VE KEMİK İLİĞİ FİBROZİSİ- SPLENOMEGALİ İLİŞKİSİ

Osman Yokuş, İstemi Serin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Myelofibroz (MF), kemik iliği fibrozis derecesi ile ektramedüller hematopoez ve dalak boyutunun doğru orantılı artış gösterdiği bir hastalıktır. Beraberinde artan sitokin ve enflamasyonla ilişkili olarak anemi derinleşir ve serum ferritin seviyelerinde artış beklenir. Literatürde MF'li olgularda, ferritin ile dalak boyutu ve fibrozis ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum ferritin seviyesi ile dalak boyutu ve kemik ilik fibrozis derecesi arasındaki ilişki incelendi. Materyal ve

Metod: Çalışma, hematoloji polikliniğinde, 2012-2020 yılları arasında MF tanısıyla takipli 46 MF tanılı olgu üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. MF 3 ayrı alt gruba ayrıldı: Primer myelofibroz, sekonder myelofibroz ve myelodsplastik sendrom birlikteliği gösteren miyeloproliferatif hastalık (MDS/MPN) grupları. Ayrıca son bir yılda demir bağlayıcı tedavi ve JAK inhibitörünü en az 3 ay kullanan olguların alt analizi yapıldı. Yine son 1 yılda 10 ünite ve üzeri eritrosit transfüzyonu alanlar ayrıca incelendi. Demir depolarını veya dalak boyutunu etkileyen komorbiditeleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçlar: MF olguların %28.3 ü PMF, %56.5 i SMF ve %15.2'si MDS/MPN idi. Tüm olgularda ve alt grup analizinde dalak boyutu ile serum ferritin arasında ilişki saptanmadı (p>0.05). Transfüzyon almayan olgularda,ferritin ve dalak boyutu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). 60 yaş ve üzeri grupta ise kemik iliği fibrozu ile dalak boyutu ve serum ferritin değeri arasında anlamlı istatistiki ilişki vardı (p<0.05).

Tartışma ve Sonuç: Hematopoezin bozulması ve ilerleyen splenomegali, artan transfüzyon ihtiyacıyla ilişkili demir depolarında artışa neden olmaktadır. Bu da demir ilişkili organ toksisitesi ve kemik iliği hematopoezinin bozulmasına yol açarak morbiditede artışa neden olmaktadır. Genel populasyonda dalak boyutu ve ferritin düzeyi arasında anlamlı istatistiksel düzeyde farklılık gösterilmese de; 60 yaş üzeri grupta fibrozis ile ferritin arasında bir ilişkinin ortaya konulduğunu görmekteyiz. Hem dalak boyutu ile serum ferritin düzeyi ilişkisini irdeleme, hem de sonuçları açısından literatürde bir ilktir.

Anahtar kelimeler: Miyelofibroz, Ferritin, Fibrozis, Splenomegali, Prognoz

Kaynaklar

1. Pardanani A1, Finke C, Abdelrahman RA, et al. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. Am J Hematol. 2013 Apr;88(4):312-6.

2. A Orazi 1, U Germing. The Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms: Myeloproliferative Diseases With Dysplastic Features. Leukemia. 2008 Jul;22(7):1308-19.

3. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment [letter]. Leukemia. 2008;22(2):437–438.

4. Isidori A1, Borin L2, Elli E3,et al. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. Blood Rev. 2018 Nov;32(6):473-479.

5. Naymagon L1, Mascarenhas J1. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. Hemasphere. 2017 Dec 20;1(1):e1.

6. Willandt B1, Langendonk JG2, Biermann K3, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. JIMD Rep. 2016;25:77-81.

Tablo 1.

			Dalak	*Boyutu (mm)*	*Serum Ferritin*	*Seviyesi (ng/ml)*
		n	*Min-Max(Ortanca)*	*Ortalama ±s.s.*	*Min-Max(Ortanca)*	*Ortalama ±s.s.*
Yaş Grubu <60		15				
Fibrozis	Grade 1	7	140-200 (176)	172.29±19.79	17-82 (32)	37.43±20.92
	Grade 2	5	155-210 (165)	174.00±22.19	21-42 (26)	29.40±9.21
	Grade 3	3	150-220 (180)	183.33±35.12	16-607 (125)	249.33±314.51
		p	0.909		0.619	
Yaş Grubu ≥60		31				
Fibrozis	Grade 1	9	132-190 (156)	159.67±20.86	16-820 (103)	201.11±268.96
	Grade 2	14	148-250 (165.5)	175.57±27.44	37-1500 (321.5)	588.79±548.15
	Grade 3	18	172-247 (204)	205.88±25.69	85-1500 (676)	821.00±596.31
		p	0.006		0.016	

■ Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-120 Referans Numarası: 40

60 YAŞ ALTI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA ALT GRUP ANALİZİ: TEK MERKEZ VERİLERİ

İstemi Serin, Mehmet Hilmi Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Multipl miyelom (MM), hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturan; monoklonal immunglobulin artışına eşlik eden serbest hafif zincir salınımına neden olan anormal proliferasyon gösteren, malign plazma hücrelerinin oluşturduğu bir hastalıktır. Çalışmamızda, tanı anında 60 yaş altında olan genç miyelom olgularımızın verilerini, retrospektif olarak ortaya koymayı ve kötü prognoza sahip olduğu bilinen hafif zincir hastalığı ile diğer miyelom alt tiplerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2010 ile Ocak 2020 arasında 60 yaşın altında tanı alarak tedavi edilen elli beş (55) multipl miyelom hastası retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, laboratuvar parametreleri, tedavi alt tipleri, multipl miyelom alt tipleri, CRAB bulguları (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve litik kemik lezyonlarının varlığı), tedavi ve birinci basamak tedaviye yanıtları analiz edildi. Hastalar hafif zincir ve diğer miyelom alt grupları olarak iki gruba ayrıldı ve istatistiksel olarak aynı başlangıç parametreleri açısından karşılaştırıldı. Sonuçlar: 17'si kadın (%30.9) ve 38'i erkek (%69.1) idi. Ortanca yaş 54 bulundu (aralık: 34-59). Medyan takip süresi 30 aydı (aralık: 3-108). MM alt tipleri incelendiğinde; IgG / Kappa 13 (%23.6), kappa hafif zincir 10 (%18.2), lambda hafif zincir 10 (%18.2), IgG / Lambda 9 (%16.4), IgA / Lambda 8 (%14.5) ve IgA / Kappa 5 (%9.1) idi. Hafif zincir ve diğer miyelom alt grupları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İki grup arasında albümin ve kalsiyum değerleri dışında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Diğer miyelom alt tipi grubunda, albümin ve kalsiyum değerleri hafif zincir grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$).

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda 60 yaşın altındaki miyelom dağılımının, genel miyelom popülasyonu ile aynı olmadığı görülmüş olup; litik lezyon, böbrek yetmezliği ve amiloidoz ile daha çok birliktelik gösteren hafif zincir hastalığı daha fazla görülmüştür. Ayrıca miyelom için bağımsız bir prognositik gösterge olarak görülen albümin, diğer miyelom alt grubunda, hafif zincir grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı. Bu bulgular 60 yaş altı miyelom vakalarında ilk kez ortaya konulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, Genç Hasta, Prognoz

Kaynaklar

1.Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):e538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

2.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.

3.Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-1060. doi:10.1056/NEJMra1011442.

4.Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. Semin Oncol. 2016 Dec;43(6):676-681. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.

5.Zhang JJ, Sun WJ, Huang ZX, Chen SL, Zhong YP, Hu Y, An N, Shen M, Li X. Light chain multiple myeloma, clinic features, responses to therapy and survival in a long-term study. World J Surg Oncol. 2014 Jul 28;12:234. doi 10.1186/1477-7819-12-234.

6.Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2004 Oct 28;351(18):1860-73. doi: 10.1056/NEJMra041875. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Mar 17;352(11):1163.

7.Mollee P, Tate J. Monitoring of light chain myeloma - time for a change. Br J Haematol. 2017 Jul;178(2):177-178. doi: 10.1111/bjh.14752. Epub 2017 Jun 9.

Tablo1. İstatistiksel Analiz 1. Kısım

		Hafif Zincir Subgrubu			Diğer Subgrubu			P	
		Ortalama.±s.s. /n-%		Medyan	Ortalama.±s.s. /n-%		Medyan		
Yaş		53.5 ± 5.5		55.0	51.4 ± 6.5		54.0	0.232	m
Cinsiyet	Kadın	8	40 %		9	25.7 %			
	Erkek	12	60 %		26	74.3 %		0.270	χ^2
Albumin (gr/L)		4.0 ± 0.8		4.2	3.5 ± 0.7		3.4	0.019	t
Laktate Dehidrogenaz (LDH) (U/L)		200.3 ± 54.5		195.5	197.8 ± 74.3		188.0	0.898	t
Beta 2 Mikroglobulin (mg/L)		4.7 ± 4.2		2.6	6.3 ± 8.2		3.85	0.164	m
Kreatinine (mg/dl)		1.6 ± 1.3		1.1	1.2 ± 0.9		0.89	0.426	m
Hemoglobin (gr/L)		11.4 ± 2.2		11.6	10.8 ± 2.3		11.1	0.375	t
Kalsiyum (mg/dL)		10.2 ± 2.0		9.9	9.3 ± 0.7		9.2	0.043	m
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)		9.8 ± 1.9		9.3	9.4 ± 0.8		9.2	0.793	m
1. Sıra Tedavi Kür Sayısı		3.0 ± 1.3		3.0	2.8 ± 1.4		2.0	0.530	m
Litik Lezyon Varlığı	(-)	2	10.0 %		10	28.6 %			
	(+)	18	90.0 %		25	71.4 %		0.109	χ^2
PET/CT	(-)	5	25.0 %		12	34.3%			
	(+)	15	75.0 %		23	65.7 %		0.473	χ^2

Tablo 2. İstatistiksel Analiz 2. Kısım

ISS	I	6	30.0 %		9	25.7 %		
	II	14	70.0 %		25	71.4 %		χ^2
	III	0	0.0 %		1	2.9 %	0.977	
R-ISS	I	6	30.0 %		8	22.9 %		
	II	14	70.0 %		26	74.2 %		χ^2
	III	0	0.0 %		1	2.9 %	0.792	
Renal Yetersizlik	(-)	12	60.0 %		27	77.1 %		
	(+)	8	40.0 %		8	29.9 %	0.178	χ^2
Anemi	(-)	13	65.0 %		21	60.0 %		
	(+)	7	35.0 %		14	40.0 %	0.714	χ^2
Hiperkalsemi	(-)	17	85.0 %		33	94.3 %		
	(+)	3	15.0 %		2	5.7 %	0.342	χ^2
1. Sıra Tedavi	VAD	9	45.0 %		27	77.1 %		
	VCD	11	55.0 %		8	22.9 %	0.016	χ^2
Kök Hücre Nakli	(-)	4	20.0 %		6	17.1 %		
	(+)	16	80.0 %		29	82.9 %	0.899	χ^2
İzlem Süresi (Ay)		41.4 ± 27.9		38.5	33.4 ± 27.6		28.0	0.308	t
Exitus	(-)	17	85.0 %		23	65.6 %		
	(+)	3	15.0 %		12	34.4%	0.122	χ^2

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-121 Referans Numarası: 43

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE LENFOSİT MONOSİT ORANININ PROGNOSİTİK ROLÜ

Osman Yokuş, İstemi Serin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), ileri yaşlarda ortaya çıkan, değişken klinik özelliklere sahip bir B-lenfoproliferatif hastalıktır. KLL'de risk durumunun ve prognozun optimal tespiti için son yıllarda daha kolay ve daha hızlı uygulanabilir parametrelerin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Çalışmamızın temel amacı, daha önce çeşitli solid organ tümörlerinde ve bazı hematolojik malignitelerde prognostik bir faktör olduğu gösterilen lenfosit / monosit oranı (LMO) ile KLL arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Materyal ve Metod: 2005-2019 yılları arasında takip edilen 173 hasta retrospektif olarak incelendi. Tanı yaşı, cinsiyet, laboratuvar, mutlak lenfosit ve monosit sayısı, LMO, genel sağkalım (GS), tedavi ve yanıtlar, rekürrens, sitogenetik alt tip ve mortalite oranları incelendi.

Sonuçlar: Ortanca LMO 26.7 idi ve cut-off 26 olarak kabul edildi. LMO ve Rai evresi arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu. LMO, tedavi endikasyonu olan veya ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda KLL'de; ileri evrelerde, nüks veya tedavi endikasyonu bulunması durumunda LMO'nun 26'nın üzerinde olduğu gösterilmiştir. LMO'nun artmasıyla, sağkalım ve hastalıksız sürenin azaldığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: KLL, Lenfosit/Monosit Oranı, Prognoz, Sağkalım

Kaynaklar

1. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011 May 12;117(19):5019–32.

2. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. Eur J Cancer Care (Engl). 2004 Jul;13(3):279–87.

3. SEER Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia. National Cancer Institute. Bethesda, MD

4. Pamuk ON, Pamuk GE, Soysal T, Ongören S, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Turkey: experience of a single center in Istanbul. South Med J. 2004 Mar;97(3):240–5.

5. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes. Cancer. 2015 Sep 1;121(17):2883–91.

6. Tsai H-T, Caporaso NE, Kyle RA, Katzmann JA, Dispenzieri A, Hayes RB, et al. Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. Blood. 2009 Dec 3;114(24):4928–32.

Tablo 1. İstatistiksel Analiz 1.

		Yaş	WBC	Lenfosit	Monosit	RAI Evre
LMR	r	0.030	0.474	0.525	-0.438	0.312
	p	0.694	*0.000*	*0.000*	*0.000*	*0,000*

Spearman Correlation

		LMO Min - Max	Medyan	Ortalama ±Ss.	P
RAI	0	4.9 - 950.0	22.6	48.3 ± 141.3	
	I	0.7 - 734.0	15.9	63.3 ± 125.3	
	II	1.4 - 567.9	29.7	62.2 ± 101.6	*0,000* K
	III	5.4 - 2464.5	32.7	325.8 ± 707.3	
	IV	10.9 - 1519.3	73.1	264.3 ± 424.2	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)

Tablo 2. İstatistiksel Analiz 2.

		LMO Min - Max	Medyan	Ortalama ±Ss.	P
Progresyon	(-)	0.7 - 2464.5	24.6	102.1 ± 321.4	*0.022* m
	(+)	1.4 - 2326.0	43.2	178.3 ± 403.3	
Son Durum	Sağ	0.7 - 2464.5	25.0	110.1 ± 320.8	*0.049* m
	Exitus	2.4 - 2326.0	57.4	183.2 ± 454.1	

m Mann-whitney u test

	Progresyonsuz Sağkalım	95% Güven Aralığı	p
LMO ≤ 26	107.2	81.6 - 132.8	0.110
LMO > 26	80.6	64.2 - 97.0	
Total	96.5	78.8 - 114.1	

Kaplan-Meier(Log-Rank)

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-122 Referans Numarası: 161

MULTİPL MİYELOMLU BİR HASTADA BORTEZOMİB VE SİKLOFOSFAMİD UYGULAMASINA BAĞLI GELİŞEN KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ

Ece Vural[1], Emine Akkaya[2], Fadime Nurcan Alhan[1], Unal Atas[1], Utku Iltar[1], Orhan Kemal Yücel[1], Ozan Salim[1], Levent Ündar[1]

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

Giriş: Multipl miyelom (MM) genellikle ileri yaşlarda görülen bir plazma hücre hastalığıdır (1). Proteazom inhibitörleri (PI), immünmodülatör ilaçlar ve steroidler günümüzde tedavinin temel bileşenleri olmakla birlikte siklofosfamid (SF) çeşitli kombinasyonlar içerisinde yer alabilir. Her bir tedavi seçeneği çeşitli yan etkilere (YE) neden olabilir. PI ilişkili en sık görülen YE sırasıyla trombositopeni, halsizlik, periferal nöropati ve nötropenidir (2). SF ilişkili ise mukozit, kemik iliği depresyonu ve hemorajik sistit başlıca YE'dir. Bortezomib (BOR) ve SF ilişkili kardiyak YE nadirdir. Yazıda BOR ve SF içeren induksiyon rejiminin uygulanmasından kısa bir süre sonra kalp yetmezliği gelişmiş bir olguyu sunduk.

Olgu Sunumu: Bilinen sistemik bir hastalığı olmayan 62 yaşındaki erkek hasta kilo kaybı ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Tetkiklerinde hiperkalsemi ve sedimentasyon yüksekliği dikkat çekmekteydi. İleri tetkikleri sonrasında IgG lambda semptomatik (düzeltilmiş kalsiyum: 12,57 mg/dl (8,7-10,4), kreatinin: 1,62 mg/dl (GFR: 44,82 ml/dk/1,73 m2), hemoglobin: 9,8 g/dl (12-16), pozitron emisyon tomografisinde litik lezyonlar) MM tanısı aldı. BOR (1,3 mg/m^2/*hafta*), SF (500 mg/*hafta*) ve deksametazon (DM) (40 mg/*hafta*) içeren indüksiyon rejiminin ilk dozunun uygulanmasını takiben *günler içerisinde* hastada nefes darlığı ve periferal ödem gelişti. Elektrokardiyografide ventriküler ekstrasistoller ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları mevcuttu. Yapılan transtorasik ekogardiyografide (TTE) sol ventrikül global hipokinetik izlendi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %36 idi. Hastaya bir ay önce sağlık taraması için yapılmış TTE'de ise EF normaldi. Mevcut bulgularla ayırıcı tanıda koroner arter hastalığı, viral miyokardit, ilaç ilişkili kardiyomiyopati (KMP) gibi nedenler ele alınarak ileri tetkik edildi. Troponinin ve BNP (brain natriüretik peptid)'nin normal olması ve TTE'nin de desteklemesiyle mevcut kardiyolojik olay ilaç ilişkili olarak değerlendirildi. Hem BOR hem de SF bu tablodan sorumlu olabilecek ajanlar olduğu için tedaviye lenalidomid (LEN) (25 mg/gün) ve DM (40 mg/hafta) ile devam edildi. Birinci ay TTE kontrolünde EF'nun %58'e yükseldiği görüldü. Takipte görülen bu dramatik iyileşme ile birlikte tablodan ilaçlar sorumlu tutuldu. İki siklus LEN ve DM tedavisi ile kısmi yanıt elde edilen ve otolog hemopoetik kök hücre nakli planlanmış olan hastanın tedavi ö süreci devam etmektedir.

Tartışma: İleri yaş, kemik ağrılarına bağlı sedanter yaşam ve kullanılan ilaçlar ilişkili YE nedeniyle MM hastalarında kardiyak olay sıklığı artmaktadır. Bu nedenle tedavi öncesi kardiyak değerlendirme seçilecek ajanların belirlenmesinde ve kardiyak toksisitenin takibinde değerlidir.

BOR ve SF ilişkili kardiyak YE literatürde bildirilmiştir. Farelerle yapılan çalışmalar BOR'in miyokard hücrelerinde protein yıkımını indükleyerek dilate KMP'ye neden olduğunu düşündürmüştür (3). Yirmi beş çalışmanın derlendiği bir meta-analizde MM, lenfoma, waldenstrom makroglobulinemisi ve çeşitli solid kanser olgularında tek başına ya da kombinasyon rejimleri içerisinde BOR uygulamasına bağlı aritmilerden kardiyak arreste uzanan çeşitlilikte YE bildirilmiştir (4). Çalışmaların birçoğunda BOR uygulamasından itibaren geçen ortalama süre belirtilmemiş olup belirtilenlerde 84 gün ile 7,5 ay arasında değişmektedir. Olguda YE ilk dozun uygulanmasından sonra günler içinde gelişmiş ve ilaçların kesilmesinin ardından birinci ayda normale dönmüştür.

SF'ebağlı bildirilen kardiyak YE'in ise uygulanan topam doz ilişkili olduğu bildirilmiştir. Goldberg ve ark. 1,5 g/m^2 ve üzerinde uygulanan toplam SF dozu ile artmış kardiyak riski ilişkili bulmuştur (5). Olgumuzda ise uygulanmış toplam doz 500 mg dır.

Sonuç: BOR ve SF gibi ajanlarla kardiyak toksisite sık olmamakla birlikte ciddi derecede KMP ve kalp yetmezliği gelişimine neden olabilirler. Bu nedenle bu ajanlarla tedavi öncesinde ve tedavi sürecinde kardiyak parametrelerin takibi göz ardı edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: bortezomib, siklofosfamid, kalp yetmezliği, multipl miyelom

Kaynaklar

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003; 78:21.

2. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, Niesvizky R. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol. 2004;127(2):165–172. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05188.

3. Tsukamoto O, Minamino T, Okada K, Shintani Y, Takashima S, Kato H, Liao Y. et al. Depression of proteasome activities during the progression of cardiac dysfunction in pressure-overloaded heart of mice. Biochem Biophys Res Commun. 2006;340(4):1125–1133. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.120.

4. Xiao, Y., Yin, J., Wei, J., & Shang, Z. (2014). Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 9(1), e87671.

5. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappeport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. Blood. 1986;68:1114-1118.

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-123 Referans Numarası: 45

POSTTRAVMATİK CİLT ALTI KANAMA İLE BAŞVURAN FAKTÖR XIII EKSİKLİĞİ OLGUSU

Merih Reis Aras[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Buğra Sağlam[1], Pınar Akyol[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Çağrı Alan[2], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

Giriş: Faktör XIII eksikliği; hayatı tehdit edici kanamaya yol açabilen, heterojen mutasyonlardan kaynaklanan nadir bir kalıtsal kanama bozukluğudur. Kalıtsal faktör XIII eksikliği otozomal resesif aktarılır ve insidansı yaklaşık 1-3/1000000'dür.

Kanamanın şekli, kafa içi kanama gibi hayatı tehdit edici kanamadan cilt kanamasına kadar geniş bir spektrumda görülebilir. Göbek kordonu kanaması ve yumuşak doku hematomu, faktör XIII eksikliğinin en yaygın ve sıklıkla ilk belirtisidir (1). Kalıtsal FXIII eksikliğinde ömür boyu kanama diyatezi görülebilir Özellikle cilt altı kanaması (%57), gecikmiş göbek kordon kanaması (%56), kas hematomu (%49), ameliyat sonrası kanama (%40), intraserebral kanama (%34) ve tekrarlayan abortus görülebilir. Travma veya cerrahi sonrası kanama (12-36 saat) faktör XIII eksikliğinde patognomoniktir (2).

Faktör XIII eksikliği tanısı, nadir bir eksiklik olması nedeniyle zordur. Çünkü protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), trombin zamanı (TT), trombosit sayısı veya kanama zamanı dahil standart pıhtılaşma tarama testleri normaldir; bu nedenle spesifik faktör XIII tahlilleri gereklidir. Tüm bu nedenlerden ötürü faktör XIII eksikliği en az tanı konulan, nadir kanama bozukluklarından biri olmaya devam etmektedir (1).

Kalıtsal defekti olan hastaların çoğu faktör XIII aktivitesi göstermez. Plazma, trombositler ve monositlerde bir subunit proteini eksiktir. Moleküler düzeyde, kusur büyük bir gen rearanjmanı veya delesyonu değil, büyük olasılıkla her ailede farklı olabilen tek nokta mutasyonudur (3).

Hastalığın diğer bir formu olan kazanılmış faktör XIII eksikliği; Henoch-Schönlein purpurası, çeşitli kolit formları, eroziv gastrit ve bazı lösemi formları gibi çeşitli hastalıklarda tanımlanmıştır. Bu durumlarda görülen kanama, yüksek dozlarda faktör XIII konsantresi ile kontrol altına alınabilmektedir (3).

Olgu: Otuz dört yaşında erkek hasta, sağ kolunu kapıya çarpma sonrası gelişen şişlik nedeniyle acil servise başvurdu. Faktör 13 eksikliği öyküsü olduğunu belirten hastanın fizik muayenesinde ve direk grafide fraktür veya fissür hattı izlenmedi. Cilt ve cilt altı kanama izlendi (Resim-1). Hasta anamnezde travma sonrası cilt-cilt altı kanama ve hematom öyküsü olduğunu belirtti. Hastane kayıtlarında son 5 yılda 2 kez posttravmatik kas içi hematomu olduğu görüldü (en büyüğü75x25x40 mm). Hastanın tedavilerinde faktör XIII konsantresi ihtiyacı olmadığı, taze donmuş plazma replasmanı ile bulgularda gerileme olduğu öğrenildi.

Acil servise başvurusunda laboratuvar tetkiklerinde lökosit değeri 12370/µl, nötrofil 6720 /µl, hemoglobin 16.7 g/dl, trombosit 315000, PT: 9.12 sn, aPTT 23.2 sn, INR 1.02 saptandı. Hastaya 15 ml/kg dozundan taze donmuş plazma replase edildi. Ek sistemik sıkıntı yaşanmayan hasta poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

Sonuç: Kalıtımsal faktör XIII eksikliği otozomal resesif aktarılan, ciddi seyirli olabilen bir kanama bozukluğudur (4). Diğer kalıtımsal hemostatik protein eksikliklerinden farklı olarak, faktör XIII eksikliğinde pıhtılaşma testleri ve trombosit fonksiyon testleri normaldir. Bu nedenle spesifik faktör XIII tahlilleri yapılmalı, faktör XIII düzeyine bakılmalıdır. Tedavinin temeli eksik faktörün plazma, kriyopresipitat ve FXIII konsantreleri ile yerine konmasıdır (2). Bununla birlikte, faktör XIII düzeylerinde ciddi azalmanın olduğu durumlarda faktör XIII konsantresi ile profilaksi stratejileri, kanama olaylarını en aza indirmek için uygulanabilir (5). Travma sonrası tekrarlayan gecikmiş kanaması olan vakalarda pıhtılaşma profili normal ise faktör XIII eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Anahtar kelimeler: faktör xiii eksikliği, kanama

Kaynaklar

1. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, Shapiro A. Factor XIII deficiency diagnosis: challenges and tools. International journal of laboratory hematology. 2018;40(1):3-11.
2. Bertamino M, Banov L, Molinari AC. Diagnosis and management of severe congenital factor XIII deficiency in the emergency department: Lessons from a "model" family. Blood Transfusion. 2015;13(2):324.
3. Board P, Lososky M, Miloszewski K. Factor XIII: inherited and acquired deficiency. Blood reviews. 1993;7(4):229-42.
4. Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2012;119(22):5111-7.
5. Mangla A, Hamad H, Kumar A. Factor XIII Deficiency. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2020.

Resim 1. Travma sonrası sağ dirsek ve çevresinde oluşan cilt-cilt altı kanaması

■ Kronik Lenfositer Lösemi ve Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar

P-124 Referans Numarası: 46

NADİR BİR T HÜCRE MALİGNİTE OLGUSU; T PROLENFOSİTİK LÖSEMİ

Merih Reis Aras[1], Murat Albayrak[1], Pınar Akyol[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Fatma Yılmaz[1], Abdülkerim Yıldız[2], Senem Maral[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

Giriş: T prolenfositik lösemi nadir görülen, agresif bir posttimik malignitedir. Ayırd edici klinik, morfolojik ve sitogenetik özelliklere sahiptir (1). Olgun lenfosittik lösemilerin %2'sini oluşturur ve ortalama tanı yaşı 65'tir (2).

Genellikle agresif ve hızlı bir seyirle ortaya çıkar. Primer bulgular atipik lenfositozla seyreden belirgin lökositoz, hepatosplenomegali, lenfadenopati, cilt bulguları ve seröz effüzyondur (2). Hastaların çoğunda lökositoz (tipik olarak >100x10^9/L), splenomegali, hepatomegali ve yaygın lenfadenopati bulunur. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %20-30'u stabil veya yavaş seyirli hastalık ile ortaya çıkmaktadır (3). Akım sitometrik inceleme çoğu laboratuvarda standart yöntem olarak kullanılmakta ve olgun T hücreli lösemilerin tanısında önemli bir rol almaktadır (2). Tedavi yaklaşımındaki gelişmelere rağmen tedaviye yanıt ve prognoz kötüdür (2). Ortalama sağkalım süresi 7.5 aydır (1).

Olgu: Halsizlik nedeniyle tetkik edilen 66 yaşında erkek hastada lökositoz saptanması üzerine Eylül 2019'da periferik kandan gönderilen akım sitometrik inceleme sonucu *"T-ALL ile uyumlu"* olarak geldi. Sonucunu öğrenmeye gelmeyen ve hastane kayıtlarındaki telefonundan kendisine ulaşılamayan hasta, aralık 2019'da benzer şikayetler ile başvurusu sonrası servise yatırıldı. Kemik iliği aspirasyonundan gönderilen akım sitometrik incelemede "sCD3 %96, CD4+CD8 %95, CD 5 %97, CD4 %97, CD8 %96, CD 2 %97, CD 7 %92, CD 45 %100, TCR ab %98 pozitif " saptandı. Akım sitometrik inceleme sonucu *"Anormal T lenfosit popülasyonu saptanmış olup matür T ALL, T prolenfositik lösemi, T lenfoproliferatif hastalık ayrımı klinik, morfolojik ve patolojik olarak yapılmalı"* olarak raporlandı. Kemik iliği aspirasyonunda %90 oranında küçük, olgun, atipik lenfoid hücre infiltrasyonu izlendi. Kemik iliği biyopsi patolojisi matür T hücreli lenfoma/lösemi ile uyumlu (T prolenfositik lösemi lehine yorumlanabilir) olarak raporlandı.

Sol kulak arkası alınan cilt lezyonu biyopsi sonucu "matür ve immatür lenfoid hücre infiltrasyonu gösteren deri-deri altı dokusu" olarak geldi.

Tüm bu bulgular ile hastaya T prolenfositik lösemi tanısı konuldu. Tedavi olarak CVP (siklofosfamid, mesna, vincristin, metilprednizolon) tedavi protokolü ve sonrasında leukeran verilmesi planlandı. Birinci kür CVP sonrası lökosit sayısında artış olması ve oral klorambusil (leukeran) temin edilememesi nedeniyle tedavi protokolü rituksimab bendamustin (R+B) olarak değiştirildi. Rituksimab ve bendamustin (R+B) tedavisi haziran 2020'de 6 küre tamamlanan hasta halen remisyonda olarak takip ve tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: T prolenfositik lösemi heterojen klinik seyirli, nadir görülen, olgun T hücreli neoplazmdır (3). Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasında, küçük ve orta boylu T lenfositlerin proliferasyonu ile karakterize matür T hücreli neoplazm olarak tanımlanmıştır (4).

Belirgin lösemik prezentasyona sahip olgun T hücreli tümörlerden ayırd edilmesi gereken moleküler ve klinik olarak farklı bir hastalıktır. Ayırıcı tanısına giren hastalıklar Sezary sendromu, T large cell granüler lenfositik lösemi, adult T cell lenfositik lösemi ve diğer (nodal) matür T hücreli tümörler olarak sıralanabilir (3). Tanıyı doğrulamak için periferik yayma, immünfenotipik ve genetik özelliklerin değerlendirilmesi gereklidir. Ancak çoğu zaman periferik kan lenfositlerinin morfolojik ve immünfenotipik özellikleri kullanılarak tanı konulabilir (3). Genellikle konvansiyonel kemoterapi rejimlerine dirençlidir (1). Yeni tedavi stratejilerine acilen ihtiyaç vardır (4).

Biz bu vakayı; T prolenfositik löseminin nadir görülmesi, tanısal anlamda güçlük yaşanabilmesi nedeniyle ve de tedavideki deneyimimizi paylaşmak için sunduk.

Anahtar kelimeler: lenfositoz, lökositoz, T prolenfositik lösemi

Kaynaklar

1. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjønnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B, et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with CAMPATH-1H. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2001;98 (6):1721-6.
2. Chen X, Cherian S. Immunophenotypic characterization of T-cell prolymphocytic leukemia. American journal of clinical pathology. 2013;140(5):727-35.
3. Staber PB, Herling M, Bellido M, Jacobsen ED, Davids MS, Kadia TM, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. Blood. 2019;134(14):1132-43.
4. Risitano AM. T-PLL: harmonizing criteria for research. Blood. 2019;134(14):1113-4.

Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-125 Referans Numarası: 47

NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKİN LENFOMA VE METASTATİK KOLON ADENOKARSİNOM BİRLİKTELİĞİ; OLGU SUNUMU

Merih Reis Aras[1], Pınar Akyol[1], Buğra Sağlam[1], Mesut Tığlıoğlu[1], Ümit Yavuz Malkan[1], Abdülkerim Yıldız[2], Murat Albayrak[1]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye
[2]Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye

Giriş: Kolorektal karsinom dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm kanserlerinde yaklaşık %10'unu oluşturur. Bununla birlikte, etkin tarama programlarının benimsenmesi nedeniyle son yıllarda kolon kanseri insidansı ve mortalitesi azalmaktadır (1).

Genetik predispozisyon, çevresel etmenler, kanser tedavisi veya immünolojik eksiklikler nedeniyle bir bireyde birden fazla kanser ortaya çıkabilir. Primer malignitesi kolon veya rektum olan hastalarda gelişen ikinci primer maligniteyi inceleyen bir dizi toplum bazlı çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonucunda mide, ince bağırsak, kolon, rektum, böbrek, mesane, prostat, tiroid, meme, uterus, over, beyin ve safra kesesi kanseri görülme risklerinde önemli ölçüde artış olduğu görülmüştür (2).

Nodüler lenfosit predmoninant Hodgkin lenfoma, tüm Hodgkin lenfoma olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur. Tedavisi Klasik tip Hodgkin lenfoma ile benzerdir (3). Burada nadir görülen bir birliktelik olarak; nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma ve metastatik kolon adenokarsinom birlikteliği olan bir olguyu sunmak istedik.

Olgu: 2015 yılında sağ hemikolektomi operasyonu ile T3 N0 M0 kolon adenokarsinom tanısı alan hasta kemoterapi almamış. Takiplerinde akciğere metastazı saptanan hasta kemoterapi ve/veya radyoterapiyi kabul etmemiş. Ek hastalık olarak KOAH ve hipertansiyon öyküsü mevcuttu.

Aralık 2019'da supraklaviküler bölge lenf nodu eksizyonu patolojisi nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma (T hücrelerinden zengin diffüz varyant) olarak raporlanan hasta tıbbi onkoloji kliniğinden tarafımıza yönlendirildi. Hematoloji polikliniğine başvurusunda gerekli tetkikleri planlanan hasta 5 ay süre ile takiplerine gelmedi. Sonraki başvurusunda yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde lenfoma tutulumu izlenmedi. Haziran 2020'de çekilen PET-BT'de hastalık evresi 3E olarak değerlendirildi. PET-BT'de nazofarenks posterior duvarında ve mide distal kısmında artmış metabolik aktivite tutulumu (Suv-max değerleri sırası ile 6.5 ve 6,8) olması nedeniyle kulak burun boğaz ve gastroenterolojiye konsülte edildi. Konsültasyon sonuçları ile hastanın polikliniğimize başvurması ve sonrasında tedavisinin planlanması halen beklenmektedir.

Sonuç: Kolorektal karsinom, tüm dünyada en sık görülen kanserlerden birisidir. Erken teşhis, yakın takip, sitotoksik ve hedefe yönelik tedavi yöntemleri ile prognoz son 20 yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Kolorektal karsinomda yaşam süresi uzadıkça ikinci primer malignite önemli bir sorun haline gelmiştir (4).

Hemminki ve arkadaşlarının İsveç'te kolorektal karsinom sonrası görülen primer kanserleri araştırdığı çalışmasında, hastaların tanı sonrası takibe alındıkları ilk bir yılda lenfoma riskinin arttığı saptandı (5). Liang ve ark.nın Japonya'da 50 yaş altı hastalarda yaptığı çalışmada; kolorektal karsinom tanısı sonrasında görülen en sık primer kanserlerin ince barsak, kolon, kadın genital organları ve akciğer olduğu belirtildi. Bununla birlikte bu hastalarda lenfoma görülme riskinde anlamlı artış olduğu saptandı (4).

Tüm bunlara ek olarak Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda kolorektal kanser gelişme riskinin olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (6). Biz burada nadir görülen bir birliktelik olarak; nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma ve metastatik kolon adenokarsinom birlikteliği olan bir olguyu, literatüre de katkısı olacağı kanaatiyle sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: hodgkin lenfoma, kolorektal karsinom, nodüler lenfosit predominant

Kaynaklar

1. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. World journal of gastroenterology. 2017;23(28):5086.
2. Evans H, Møller H, Robinson D, Lewis C, Bell C, Hodgson S. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. Gut. 2002;50(5):647-52.
3. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. Hematology. 2017;2017(1):324-8.
4. Liang Y-H, Shao Y-Y, Chen H-M, Lai C-L, Lin Z-Z, Kuo RN-C, et al. Young patients with colorectal cancer have increased risk of second primary cancers. Japanese journal of clinical oncology. 2015;45(11):1029-35.
5. Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2001;10(7):793-8.
6. Rigter LS, Spaander MC, Moons LM, Bisseling TM, Aleman BM, De Boer JP, et al. Colorectal cancer surveillance in Hodgkin lymphoma survivors at increased risk of therapy-related colorectal cancer: study design. BMC cancer. 2017;17(1):1-7.

Multipl Myelom ve Plazma Hücre Hastalıkları

P-126 Referans Numarası: 167

MYELOMATÖZ MENENJİT OLGU SUNUMU

Şeyma Canavar[1], Ali Çağatay Bozkına[1], Serkan Güven[2], Mehmet Ali Özcan[2]

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

Multipl myelom(MM) monoklonal immunglobulin artışı ile karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. MM'de santral sinir sistemi tutulumu (%1) nadir görülmekle birlikte, görüntülemelerinde soliter lezyon olmaksızın myelomatöz menenjit saptanması daha da nadirdir. Son yıllarda yeni tedavi protokolleri ile MM prognozunda iyileşme sağlanmasına rağmen SSS tutulumlu MM'nin prognozu hala oldukça kötüdür. Myelomatöz menenjit için hala yaygın kabul gören net bir tedavi protokolü yoktur. Burada izleminde myelomatöz menenjit gelişen bir vakayı sunmaktayız.

2016 yılında bel ağrısı şikayeti ile başvurduğu polikliniğimizde multiple myelom tanısı alan 45 yaşında, komorbidi olmayan kadın hastaya tedavi olarak 2 kür VAD, 3 kür VCD ve ardından Ocak 2017 tarihinde OKİT yapıldı. İdame tedavisi almayan hasta Nisan 2020'de yaygın vücut ağrıları ile tarafımıza başvurdu ve çekilen MRG'de lumbal bölgede görülen lezyon nüks olarak değerlendirilerek lumbal bölgeye 10 seans radyoterapi uygulandı. Haziran 2020'de lenalidomid tedavisi başlanan hastada tedavinin 3. gününde konuşmada zorluk, şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi ve presenkop ataklarının olması nedeniyle çekilen MRG'de dural sinüs trombozu olarak değerlendirildi ve ilaç kesildi. Hastanın tarafımızca tekrarlanan kranial MRG'de karsinomatöz menenjit lehine bulgular saptanması üzerine myelom tutulumu ile ikincil malignitelerin ayrımı açısından endoskopi, kolonoskopi, mamografi, toraks, abdomen ve boyun BT tetkikleri yapıldı. Tomografide tiroid bezi sol lobda ve sağ akciğer üst lob posteriorunda nodül gözlendi. Göğüs hastalıklarının önerisiyle PET-BT ve bronkoskopi planlandı. PET-BT görüntüsünde akciğerde tutulum izlenmedi. Ancak tiroid bezinde tutulum izlenmesi üzerine USG ile değerlendirilip biyopsi alındı. Önemi belirsiz atipi olarak sonuçlandı. Bronkoskopide malignite yönünden bir bulguya rastlanmadı. Karaciğer segment 7 ve 4b'de izlenen milimetrik lezyonlar nedeniyle MRG ve USG ile değerlendirildi ve patoloji saptanmadı. Yapılan tetkiklerde ikinci bir malignite saptanmaması ve BOS örneklemesinde plazma hücreleri görülmesi nedeniyle myelomatöz menenjit olarak kabul edildi. 10 seans kranial radyoterapi alan hastaya ardından VD-PACE tedavi protokolünün birinci kürü tarafımızca verildi. Hastanın şikayetleri geriledi. Hasta tedavi devamını almak üzere tarafımızca izlenmeye devam ediyor.

Sonuç olarak, miyelomlu bir hastada nörolojik semptomların ortaya çıkması durumunda, daha sık görülen olası nedenlerin yanında myelomatöz menenjit de göz önünde bulundurulmalı, hasta MRG ve lomber ponksiyon ile değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, Myelomatöz menenjit

Kaynaklar

1 Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of literature. Eur J Hematol. 2002;117:103–8.

2 Gozzeti A, Cerase A, Lotti F, Rossi D, Palumbo A. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. Cancer. 2012;118:1574–84.

Transfüzyon Tıbbı / Aferez / Hücre İşlenmesi

P-127 Referans Numarası: 48

TEDAVİYE DİRENÇLİ TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA İLE PREZENTE OLAN TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOM VAKASI

Ümit Yavuz Malkan[1], Murat Albayrak[1], Hacer Berna Afacan Öztürk[1], Merih Reis Aras[1], Buğra Sağlam[1], Kutsal Doğan[2]

[1]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği
[2]Sbü Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

Giriş: Edinilmiş TTP sıklıkla şiddetli mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA) ve trombositopeni olarak ortaya çıkar. Yorgunluk, nefes darlığı, peteşiler veya diğer hemorajik olaylar genellikle MAHA ve trombositopeni'nin başlangıç semptomlarıdır (1). MAHA bazı tümörlerde paraneoplastik sendrom olarak da görülebilir. MAHA, metastatik kanserlerin geç ve ölümcül bir komplikasyonudur (2). MAHA ile ilişkili en yaygın tümörler, mide, meme, akciğer kanserleri ve primeri bilinmeyen malignitelerdir (3, 4). MAHA ilişkili taşlı yüzük hücreli karsinom literatürde çok seyrek raporlanmıştır (5,6). Biz bu yazıda dirençli trombotik trombositopenik purpura ile prezente olan taşlı yüzük hücreli karsinom olgusunu sunmayı amaçladık.

Vaka Sunumu: 35 yaşında erkek hasta Ocak 2020'de yorgunluk ve baş ağrısı ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Anamnezinde alkolik pankreatit öyküsü vardı. Fizik muayenesi, geçici bilinç kaybı ve oryantasyon bozukluğu gibi nörolojik semptomlar dışında normaldi. Laboratuvar testleri sonucunda beyaz kan hücresi 9020 / µl, hemoglobin 3.5 gr / dl, trombosit 18000 / µl, MCV 110.7 fl, üre 58 mg / dl, kreatinin 0.84 mg / dl, AST 68 u / l, ALT 33 u / l, indirekt bilirubin 1.88 mg / dl, LDH 2257 u / l, retikülosit %10.1, haptoglobulin <8 mg / dl, INR 1.42, Protrombin zamanı 13.2, fibrinojen 184 mg / dl, coombs negatif olarak saptandı. Hasta kliniğimize bisitopeni ve hemoliz nedeniyle konsulte edildi. Kan yaymasında şistositler, mikro-sferositler ve trombositopeni gözlendi. Hastada mikroanjiyopatik hemolitik anemi mevcuttu ve hastanın klinik tablosu trombotik trombositopenik purpura (TTP) olarak değerlendirildi. Plazma değişim tedavisine başlandı, ancak hasta bu tedaviye cevap vermedi. Hastanın klinik takiplerinde sağ kolunda ağrı gelişti. Bunun üzerine yapılan doppler ultrasonografi antekubital seviyeden önkol seviyesine kadar sefalik venin subakut süreçte rekanalize olmayan trombüs ile tıkanmasını ortaya koydu. Toraks ve batın bilgisayarlı tomografisi (BT) sonucunda karaciğer 220 cm, dalak 14 cm, minimal plevral efüzyon, hepatogastrik ve paraçölyak bölgelerde lenfadenopati ve mide korpusundaki küçük kurvaturun kalınlaştığı saptandı. Bu sırada kliniğimiz tarafından yapılan hastanın kemik iliği aspirasyon biyopsisi adenokarsinom metastazı ile uyumlu olarak sonuçlandı. Hastanın gastrik endoskopisinde alınan biyopsi sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak sonuçlandı. Hasta tanıdan sonra bir ay içinde kaybedildi.

Tartışma: TTP vakalarının sadece %40'ında tam TTP pentadı vardır ve vakaların %75'inde MAHA, trombositopeni ve nörolojik bulgular triadı vardır (7). Olgumuzda akut böbrek yetmezliği yoktu, ancak hastamızdaki diğer tüm özellikler TTP'yi işaret ediyordu. Hastamıza böbrek yetmezliği olmadan tanı konuldu. MAHA bazı malign durumlarda, özellikle mide tümörlerinde paraneoplastik bir sendrom olarak görülebilir. Tümöre bağlı MAHA mekanizmaları arasında tümör kaynaklı faktörler, prokoagülanlar, immün kompleksler, bazı kemoterapötik ajanlar, kemik iliğinin fibrinoid nekrozu ve arterlerin, arteriollerin, kılcal damarların tümör hücresi embolisi gibi sebepler bulunur. Kansere bağlı MAHA'ya genellikle kemik iliği metastazları eşlik eder (3). Bu nedenle, kemik iliği incelemesi, altta yatan kanseri araştırmak için birincil tanı yöntemi olarak yararlıdır. Bizim olgumuzda da benzer şekilde kemik iliği araştırmasında metastatik adenokarsinom saptandı. Plazma değişimi genellikle kansere bağlı TTP tedavisinde gerçekleştirilir, ancak vakaların %20'sinden daha azı plazma değişim tedavisine yanıt verir. Bizim olgumuz da plazma değişim tedavisine yanıt vermedi. Kansere bağlı TTP'nin klinik seyri genellikle kötüdür. Hastalar genellikle çoklu organ yetmezliği nedeniyle 2 ay içinde kaybedilirler. Benzer şekilde bizim hastamız da tanıdan kısa süre sonra öldü. Sonuç olarak, klinikte dirençli TTP vakası ile karşılaşıldığında altta yatan malignite ve kemik iliği tutulumu akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: trombotik trombositopenik purpura, taşlı yüzük hücreli karsinom

Kaynaklar

1.Griffin D, Al-Nouri ZL, Muthurajah D, et al. First symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: what are they and when do they occur? Transfusion. 2013;53:235-237.

2. Kwaan HC, Gordon LI. Thrombotic microangiopathy in the cancer patient. Acta haematologica. 2001;106:52-56.

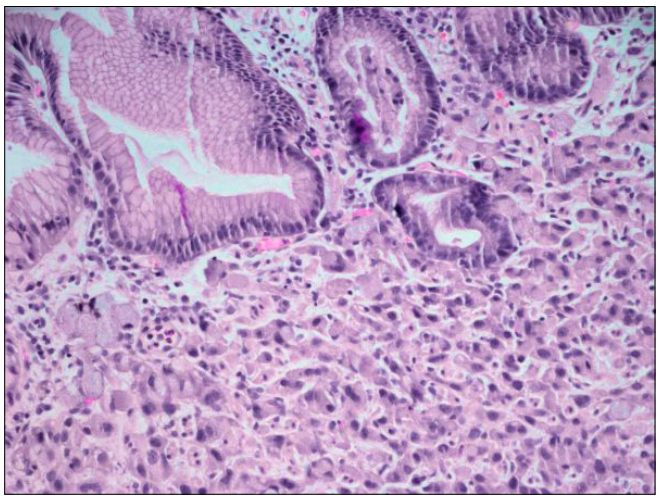
3. Shin S-Y, Park H, Chae SW, Woo H-Y. Microangiopathic hemolytic anemia as the first manifestation of metastatic signet ring cell carcinoma of unknown origin: a case report and review of literature. The Korean Journal of Laboratory Medicine. 2011;31:157-161.

4. Niscola P, Palmieri MB, Scaramucci L, Vischini G, Giovannini M. Fulminant thrombotic microangiopathy as a clinical presentation of an occult signet-ring cell carcinoma of the lung and misdiagnosed as idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. Saudi medical journal. 2010;31.

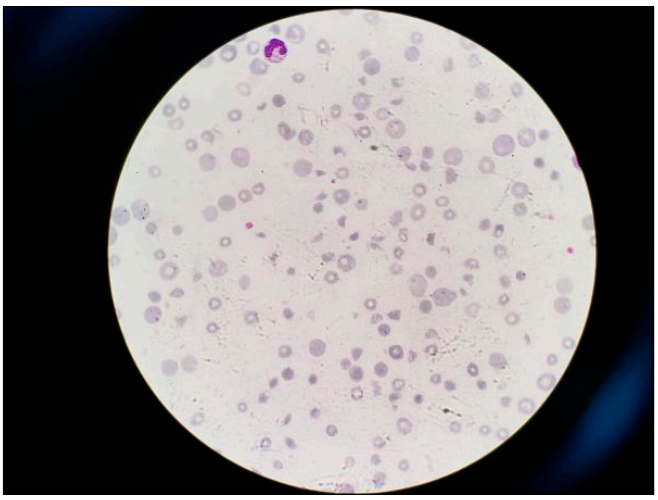
5. Eisa N, Nasef K, Emarah Z, Fattah MMA, Shamaa S. A Metastatic Signet Ring Cell Carcinoma Presented as Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. J Hematol. 2018;7:72-75.

6. Otrock ZK, Taher AT, Makarem JA, Kattar MM, Nsouli G, Shamseddine AI. Thrombotic thrombocytopenic purpura and bone marrow necrosis associated with disseminated gastric cancer. Digestive diseases and sciences. 2007;52:1589-1591.

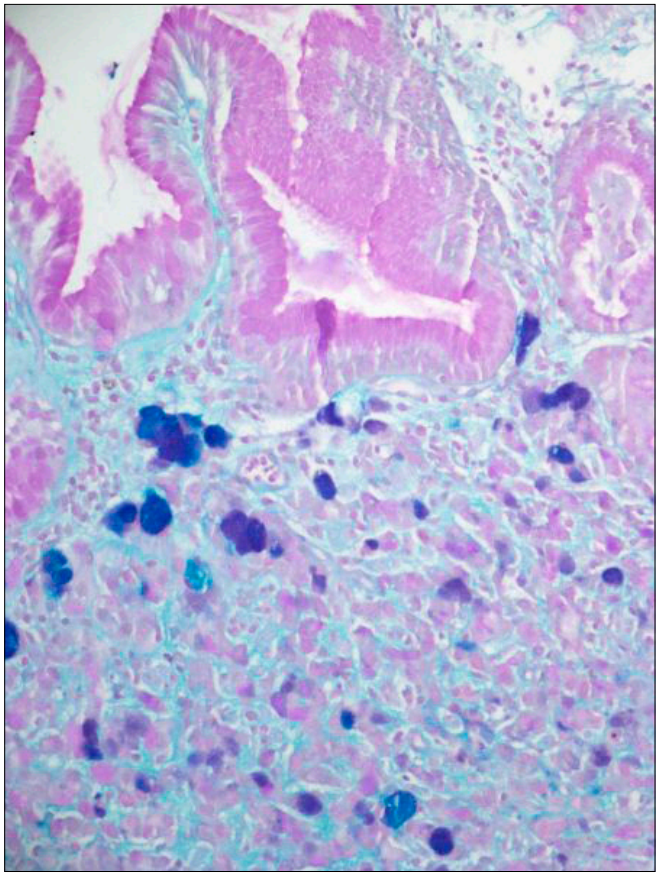
7. Kadikoylu G, Barutca S, Tataroglu C, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura as the first manifestation of metastatic adenocarcinoma in a young woman. Transfusion and Apheresis Science. 2010;42:39-42.



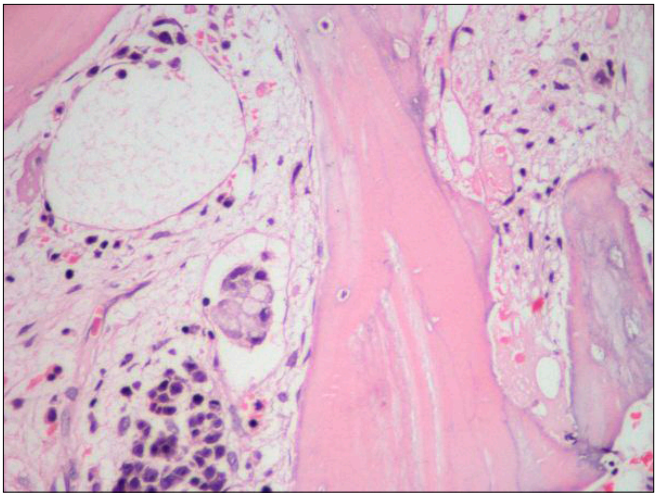
Resim 1. Normal gastrik bezlerin altındaki taşlı yüzük hücreleri



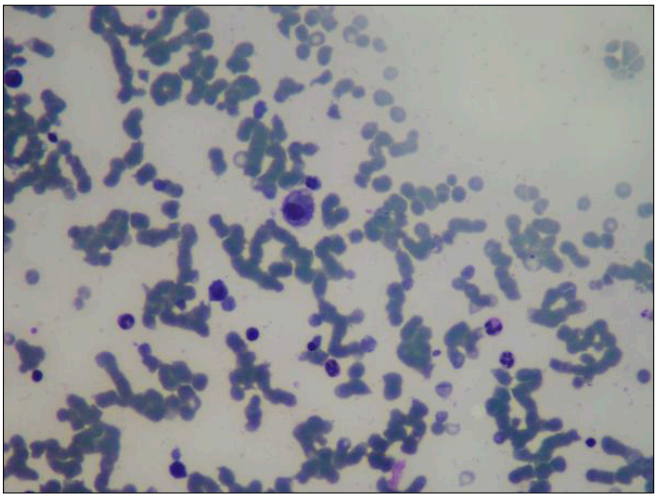
Resim 3. Periferik yaymada şistosit ve mikrosferositler



Resim 2. Periyodik asit schiff-alcian mavisi boyama ile belirlenen taşlı yüzük hücrelerinde alcian mavisi pozitif intrasitoplazmik müsin



Resim 4. Kemik iliği biyopsisinde kemik trabekülünün yanındaki taşlı yüzük hücreleri



Resim 5. Kemik iliği aspirasyonunda görülen taşlı yüzük hücresi

■ Koagülasyon ve Fibrinoliz Bozuklukları

P-128 Referans Numarası: 49

K VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN ERİŞKİN BİR HASTANIN ARALIKLI REPLASMAN TEDAVİSİ İLE BAŞARILI YÖNETİMİ

Abdulkerim Yıldız[1], Osman Koyun[1], Gökhan Evren[1]

[1]Hitit Universitesi, Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Çorum, Türkiye
[2]Hitit Universitesi, Erol Olçok Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Çorum, Türkiye

K vitamini eksikliği genellikle yenidoğan hemorajik hastalığı olarak görülür, ancak doğum sonrası dönemde ve daha nadiren daha sonraki yıllarda da ortaya çıkabilmektedir. Bu raporda, geçmişte hemostatik anormallik öyküsü olmayan 34 yaşında bir kadında edinilmiş K vitamini eksikliği vakası bildirilmiştir. Hasta Şubat 2020 tarihinde hematüri, burun kanaması ve her iki ekstremitede yaygın ekimotik lezyon yakınmaları ile hastaneye başvurdu. Hastada yeterli diyet alımı vardı ve safra yolu anormalliği öyküsü yoktu. K vitamini eksikliği, korunmuş pıhtılaşma FV düzeyi ile birlikte ciddi FII, FVII, FIX ve FX eksikliği ile doğrulandı. Etiyolojik testlerin tamamı normaldi. Tedaviye günlük intravenöz (IV) KONAKION® (K1 vitamini, fitoenadion) olarak başlandı ve normal hemostatik panel elde edildi. Hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek amacı ile, tedavi ayaktan idame olarak oral SOLGAR® (K2 vitamini, menakinon 7) 100 mcg / gün olarak değiştirildi. Ancak, oral uygulama sırasında, PT uzaması tekrar meydana geldi. Bu nedenle, K2'nin oral formdaki etkinliğinin yetersiz olduğu düşünüldü ve 10 mg / gün dozunda IV K1 vitaminine tekrar başlandı. Günlük parenteral tedavinin uygulama zorluğunu azaltmak ve hayat kalitesini arttırmak amacı ile tedavi dozu azaltılması planlandı. Haftada iki kez IV KONAKION® uygulaması ile poliklinikteki 5 aylık takip süresi boyunca, INR düzeyleri herhangi bir kanama semptomu olmaksızın <1.5'te sabit kaldı. Sonuç olarak, erişkin K vitamini eksikliği olan hastalarda günlük tedavi yerine, aralıklı parenteral uygulamanın, hastanın yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu geliştirebileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: K vitamini eksikliği, erişkin, aralıklı tedavi

■ Lenfomalar / Araştırmalar / Transplant Dışı Tedaviler/Biyolojisi

P-129 Referans Numarası: 172

OLGU SUNUMU:BİR REFRAKTER HİSTİOSİTİK SARKOM VAKASI

Abdi İbrahim Halil Sönmez, Derviş Murat Akkurd, Ali Tekbaş, Handan Haydaroğlu Şahin

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Histiositik sarkom çok nadir görülen, etiyolojisi bilinmeyen monosit/makrofaj serisinden köken alan sporadik bir hastalıktır. Biz de nadir görülen bir histiositik sarkom olgumuzu sunmak istedik.

Olgu: 48 yaş, erkek hasta karın ağrısı ile geldi. B semptomları mevcuttu. Özgeçmiş ve soygeçmiş özellik yoktu. İlaç kullanımı yoktu.FM: Yaygın abdominal hassasiyet mevcuttu.Laboratuvar Bulgularında WBC:18000/ml Neu:1440/ml Lenfo:1830/ml Hgb:9,2 g/dl Plt:137000 10^3 µL saptandı. Diğer biyokimyasal, serolojik testler normaldi.Abdomen BT:3 cm'e ulaşan yaygın Lap ve dalak anteriorda hipodens alan saptandı.PET BT: Yaygın intraabdominal LAP ve dalak tutulumuàmalignite?metastaz? saptandı. Lenfoma şüphesi nedenli laparoskopik intraabdominal lenf nodu eksizyonu yapıldı.Patoloji sonucu: HİSTİOSiTİK SARKOM olarak raporlandı.Risk skorlaması yüksek riskli olarak geldi (Multisistemik, yaş >35, tümör çapı> 3,5 cm). İki kür ICE(ifosfamide 5 mg/m2, karboplatin 800 mg ve etoposide 100 mg/m2) tedavisi verildi. Kontrol PET BT: progresyon ve belirgin splenomegali saptandı. Refrakter hastalık kabul edildi ve BRAFV600E mutasyonu negatif saptandı. İkinci basamak iki kür GDP(gemsitabin 1000mg/m2, deksametazon 20mg/gün ve sisplatin 25mg/m2) verildi. Allojenik KİT için donör taraması yapıldı. Yanıt değerlendirmesinde çekilen PET BT'de belirgin regresyon saptandı. Akut böbrek yetmezliği ve pnömoni gelişen hasta dış merkezde yoğun bakımda takip sonrası exitus oldu.

Sonuç: Histiositik sarkom çok nadir görülen, etiyolojisi bilinmeyen monosit/makrofaj serisinden köken alan sporadik bir hastalıktır. %25'i B hücreli lenfoma gibi hematololojik malignitelere sekonderdir. Çoğunlukla ekstranodal tutulum, %14 civarı nodal tutulumla başvurur.Ortalama yaş 63 olup, erkeklerde daha sık görülür. Her organda tutulum olabilir. BRAFV600E mutasyonu pozitif vakalar bildirilmiştir.Tanıda biyopsi materyalinde CD4, CD68, lizozim, CD163 ekspresyonu vardır,T ve B hücre belirteçleri negatiftir. S100 ve CD1a ile reaksiyon negatiftir.Tedavisinde multifokal hastalıkta konvansiyonel KT rejimi ile ortalama sağkalım 6 ay olup agresif seyirlidir.Unifokal hastalıkta cerrahi rezeksiyon ve adjuvan RT önerilir. Allojenik KİT de güncel tedaviler arasındadır. BRAFV600E mutasyonu pozitif vakalar BRAF inhibitörleri (Vemurafenib/dabrafenib) kullanılmaktadır(1-6).

Bizim vakamızda da 48 yaş, erkek hastaydı,CD4, CD68,CD163, Lizozim ile pozitif reaksiyon saptandı. Histiositik sarkom tanısı iki ayrı hematopatolog tarafından teyit edildi. Multifokal tutulumlu, BRAFV600E mutasyonu negatif,yüksek riskli olan hastaya iki kür ICE ve iki kür GDP ile 6 ay survey sağlandı.Takiplerinde hasta dış merkez yoğun bakımda ABY+pnömoni nedeniyle exitus oldu. Biz de kendi olgumuzla literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: histiositik sarkom, BRAFV600E

Kaynaklar

1- Kommalapati, A., Tella, S. H., Go, R. S., & Goyal, G. (Accepted/In press). Predictors of survival, treatment patterns, and outcomes in histiocytic sarcoma. Leukemia and Lymphoma. https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1492128

2-Barbato G, Tarantini A, Serra F, et al. A novel surgical approach with peritonectomy to extranodal multisystemic histiocytic sarcoma: A case report and literature review. Int J Surg Case Rep. 2019;59:213-216. doi:10.1016/j.ijscr.2019.05.027

3-Sandler, G., Franklin, A., & Hayes-Jordan, A. (2018). Histiocytic sarcoma in a child—successful management and long-term survival with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Pediatric Blood and Cancer, 65(7), [e27054]. https://doi.org/10.1002/pbc.27054

4-DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6603 Journal of Clinical Oncology 29, no. 10 (April 01, 2011) e251-e253.

5-Targeted therapy of BRAF V600E-mutant histiocytic sarcoma: A case report and review of the literature Benoît Branco Thibault Comont Loïc Ysebaert Muriel Picard Camille Laurent Lucie Oberic

YAZAR DİZİNİ

A

Acıpayam, Can 122
Açık, Didar Yanardağ 155
Açıkel, Sakine Damla 127
Akan, Hamdi 105, 113, 117
Akar, Emre 200
Akarsu, Nurten 47
Akarsu, Saadet 153, 186
Akat, Gülten Korkmaz 158, 161, 185
Akay, Olga Meltem 79, 97, 146, 175, 191
Akbas, Fatma 124
Akbayram, Sinan 122
Akcabelen, Yunus Murat 187, 189
Akçabelen, Yunus Murat 183, 184, 201, 202
Akçay, Arzu 116
Akıncı, Ayşe Burcu 116
Akın, Nesim 201
Aki, Hilal 104
Akkaya, Emine 215
Akkurd, Derviş Murat 147, 151, 220
Akkuş, Erman 118
Akman, Burcu 77
Akpinar, Seval 189
Akpolat, Ayşegül Zobi 155
Aksoy, Başak Adaklı 77
Aksoy, Elif 94
Aksu, Salih 155, 186
Aksu, Tekin 79
Aksu, Yusuf 96
Akşit, Zehra 147, 196
Akyay, Arzu 79
Akyol, Pınar 111, 123, 154, 156, 158, 170, 197, 207, 216, 217
Akyol, Pinar 139
Alacacıoğlu1, İnci 198
Alacacıoğlu, İnci 77, 106, 132, 147, 155, 182, 195, 196, 199
Alacacioğlu, İnci 194
Aladağ, Elifcan 115, 186
Alan, Çağrı 216
Albayrak, Canan 27, 98, 122
Albayrak, Davut 98, 122
Albayrak, Hayrunnisa 99, 141, 150, 180
Albayrak, Murat 88, 106, 111, 123, 139, 154, 156, 158, 170, 180, 196, 197, 207, 216, 217, 218
Alhan, Fadime Nurcan 109, 134, 188, 215
Alibeyoğlu, Alpay 94
Alihanoğlu, Yusuf İzzettin 196
Alkaç, Ümmühan İşoğlu 94
Alkış, Nihan 135
Alnıgeniş, Ebru 110
Altınkaynak, Konca 89
Altınkaynak, Mustafa 138
Altunok, Damla 177
Altunok, Oğuz 127
Anak, Sema 77
Andıç, Neslihan 73, 79, 122, 157, 190, 208
Apak, Burcu Belen 43
Aral, Yusuf Ziya 122
Aras, Beyhan Durak 112, 175
Aras, Merih Reis 111, 123, 139, 154, 156, 158, 170, 196, 197, 207, 216, 217, 218
Araz, Mine 105
Arıkan, Fatma 145
Ar, Muhlis Cem 79, 104, 119
Arslan, Ayşenur 82, 101, 193
Arslan, Önder 85, 98, 105, 112, 113, 117
Artan, Sevilhan 175
Aslan, Harun 191
Aslan, Kübra 139
Aslan, Mehmet 202, 205, 206
Aslan, Serap 112
Aslan, Vedat 207
Atagündüz, Işık 145
Atas, Unal 134, 215
Ataş, Ünal 105, 109, 131, 188
Atay, Didem 116
Ateş, Muhammed 185
Ateşoğlu, Elif Birtaş 35
Ateş, Şebnem Uysal 140
Atilla, Erden 78, 82, 108
Atilla, Fatoş Dilan 145, 173
Atilla, Pınar Ataca 108
Atilla, Pinar Ataca 78, 82
Avcı, Aslı Nur 150
Avcı, Sevil 208
Aydemir, Levent 177
Aydın, Ceren Dilan 181
Aydın, Mürüvvet Seda 158, 161
Aydınok, Yeşim 77
Aydın, Tahacan 104
Aydoğan, Figen 119
Ayer, Mesut 155
Aygün, Kemal 91, 99, 141, 148, 150, 180
Aykaş, Fatma 207
Aylı, Meltem 140, 149, 160, 167, 175, 178, 179, 191, 199
Aytaç, Selin 14
Aytekin, Betül 155
Azap, Alpay 118
Azizoğlu, Mehmet 89
Azizoğlu, Zehra Büşra 84, 139, 151

B

Babur, Gülnihal 127
Bağır, Emine 90
Bağışlar, Mine 153, 186
Bakkaloğlu, Doğu Vurallı 177
Bal, Cengiz 112, 116, 122
Balta, Hilal 153
Baltık, Muhammed 127
Barışta, İbrahim 103
Başlar, Zafer 104, 119
Baş, Volkan 79, 87, 93, 107, 123, 141, 159, 161, 162, 165, 173
Baydar, Mustafa 79, 86
Bayhan, Turan 184
Baysal, Mehmet 87, 89, 135
Begendi, Nermin Keni 145, 173
Beköz, Hüseyin Saffet 117
Beksac, Meral 105
Beksaç, Meral 79, 85, 108, 112, 113, 117
Belen, Burcu 122
Berber, İlhami 181
Berk, Selin 155
Beşışık, Sevgi Kalayoğlu 94, 137, 138, 168, 177
Bezirhan, Bilgehan 192
Biçer, Ayten 84, 151
Biçim, Soykan 181
Bilgir, Oktay 155
Biriken, Derya 118
Bolaman, Ali Zahit 79, 100, 167, 201
Bostankolu, Başak 128
Bozdag, Sinem Civriz 105
Bozdağ, Sinem Civriz 79, 83, 85, 96, 98, 112, 113, 117
Bozkına, Ali Çağatay 147, 196, 217
Brenner, Malcolm 78, 82
Bulduk, Tuba 140, 167, 175, 178, 179, 199
Bülbül, Hale 155
Büyükaşık, Yahya 115, 186
Büyükkurt, Nur Hilal 102
Büyükpınarbaşılı, Nur 155

C

Can2, Gerçek 198
Canatan, Halit 84, 151
Canavar, Şeyma 217
Candan, Özlem 145
Can, Ferda 79
Cappellini, Maria Domenica 142
Ceran, Funda 158, 161, 174, 177, 185
Ceylan, Özgür 190
Civriz, Sinem 103
Coşkun, Yusuf 139

Ç

Çağatay, Atahan 94
Çakmaklı, Hasan 77
Çakmaklı, Hasan Fatih 114
Çalık, İlknur 186, 206
Çalışkan, Ümran 183, 185, 192
Çavdar, Vahit Can 136, 171
Çekdemir, Demet 149
Çelen, Suna 130
Çelik, Mehmet 207
Çelik, Serhat 86
Çeneli, Özcan 148, 150, 164, 208
Çetin, Gülay 207
Çetin, Güven 139, 155
Çetin, Mustafa 86
Çetintepe, Tuğba 162, 181, 184
Çınar, Güle 118
Çınar, Yasemin 166
Çiçek, Demet 186
Çilingir, Oğuz 112, 175
Çoban, Seda 164
Çolak, Ertuğrul 208
Çolak, Sevgi 108
Çölbeyi, Ayşegül Binboğa 177

D

Dadın, Senem Altay 137
Dağdaş, Simten 158, 161, 174, 177, 185
Daloğlu, Hayriye 130
Dalva, Klara 82, 83, 85, 92
Danyeli, Ayça Erşen 77
Davutoğlu, Nur Oğuz 112, 122, 157, 208
Değirmenci, Başak Bostankolu 119
Demir, Ahmet Muzaffer 79, 87, 107, 123, 141, 142, 159, 161, 162, 165, 173
Demir, Ahmet Muzzaffer 93
Demir, Burçak 163
Demir, Cengiz 200, 202, 203, 205
Demircioğlu, Sinan 148, 150, 164, 208
Demirci, Ufuk 79, 87, 93, 107, 123, 141, 159, 161, 162, 165, 173
Demir, Derya 193
Demirer, Taner 85, 105, 113, 117
Demirkan, Fatih 98, 102, 106, 132, 147, 182, 194, 195, 199
Demirkıran1, Fatih 198
Demiroğlu, Haluk 115, 186
Demiröz, Ahu Senem 104
Demirtaş, Ferdanur 187
Deniz, Kemal 139
Dere, Yelda 88
Deveci, Burak 98
Dikici, Hatice Zeynep 148, 150, 164
Dikici, Zeynep 208
Dikyar, Asena 119
Dikyar, Asena Başer 128
Dilek, İmdat 139
Dinçyürek, Hüseyin Derya 90, 131
Dirim, Ahmet Burak 137, 138, 168
Divarcı, Zeynep Merve 133
Dogu, Mehmet Hilmi 136
Doğan, Ali 79, 153, 200, 202, 203, 205
Doğan, Fatih Mehmet 118
Doğan, Kutsal 218
Doğan, Mutlu 103
Doğan, Servihan 139
Doğu, Mehmet Hilmi 95, 127, 152, 155, 163, 193, 209, 210, 211, 212, 214
Dönmez, Ömer Faruk 133
Dragosky, Marta 142
Duran, Mustafa 145, 173

E

Ebinç, Senar 200, 202, 203
Eken, Ahmet 84, 139, 151
Eker, Elif 203
Ekinci, Deniz 84
Ekinci, Gazanfer 166
Ekinci, Ömer 200, 202, 203, 204, 205, 206
Elibol, Tayfun 174, 188, 204
Elli, Murat 77
Elverdi, Tuğrul 104, 119
Ercan, Tarık 145
Ercolak, Vehbi 103
Erçalışkan, Abdulkadir 104
Erçalışkan, Abdülkadir 119
Erdağ, Taner Kemal 77
Erdem, Arzu Yazal 182
Erdem, Ramazan 207
Erdem, Simge 137, 168
Erdem, Şerife 84, 139, 151
Erdoğan, Işıl Özünal 188
Erelel, Mustafa 94
Eren, Rafet 155
Erkek, Esra Turan 79, 190
Erkurt, Mehmet Ali 102, 181
Ermis, Sevilay Süreyya 157
Erol, Mustafa 173
Ertop, Şeyhmuz 155
Esen, Figen 94
Esmeray, Esra 77
Eşkazan, Ahmet Emre 104, 119
Evim, Melike Sezgin 77, 122
Evren, Gökhan 220

F

Falay, Mesude 183
Farmanlı, Orkhan 133
Ferhanoğlu, Ahmet Burhan 191
Ferhanoğlu, Burhan 98, 146
Fışgın, Tunç 77

G

Gedük, Ayfer 91, 99, 141, 148, 150, 180
Gelen, Sema Aylan 89
Gemici, Ali İhsan 88, 155
Gerçeker, Devran 118
Göçer, Mesut 101, 207
Gökalp, Ebru Erzurumluoğlu 175
Gökçebay, Dilek Gürlek 77, 184, 189, 201, 202
Gökçe, Emre Cem 127
Gökçe, Hafize 114
Gökdemir, Cihan 133
Göker, Hakan 98, 115, 186
Göker, Yıldız 92
Göktürk, Ilgın Koçak 79
Gönenli, Mehmet Gökhan 97
Göze, Hasan 212
Gözükara, Melih Gaffar 83
Gurkan, Emel 103
Gurman, Gunhan 105
Gül, Ahmet 94, 138
Güleç, Büşra 174, 188
Güler, Nil 79, 196
Güler, Salih 77
Güler, Serap Sak 187
Güleşir, Begüm 127
Gülhan, Belgin 187
Gülsaran, Sedanur 93, 159, 161
Gülsaran, Sedanur Karaman 87, 107, 123, 141, 162, 173
Gültürk, Emine 126
Günal, Veli 140
Günden, Gülçin 175
Gündeş, İlknur 110
Gündüz, Eren 112, 116, 122, 157, 175, 190, 208
Gündüz, Mehmet 108, 149
Güner, Şebnem İzmir 172
Güneş, Adalet Meral 77, 122
Güneş, Ahmet Kürşad 161, 174, 185
Güneş, Burçak Tatlı 122
Güneş, Ebru Kılıç 140, 149, 160, 167, 179
Gürkan, Emel 90, 131
Gürman, Günhan 85, 96, 113, 117
Gürsoy, Vildan 79
Güven1, Serkan 198
Güvenç, Birol 155
Güven, Serkan 132, 182, 189, 194, 195, 199, 217
Güven, Zeynep Tuğba 79, 86

H

Hacan, Büşra Akay 149, 167, 178, 191, 199
Hacıhanifioğlu, Abdullah 91, 99, 1 141, 50, 180
Hacıoğlu, Sibel 20
Hacihanifioğlu, Abdullah 148
Haliloğlu, Yeşim 84, 139, 151
Han, Unsal 170
Harmankaya, Osman Furkan 133
Hatipoğlu, Tevfik 77
Hayzaran, Edip 85
Hazar, Volkan 130
Haznedaroğlu, Celalettin İbrahim 82, 186
Hekimci, Hamiyet 77
Hekimgil, Mine 193
Hıncal, Hande Oğul 196
Hindilerden, Fehmi 79, 126, 151, 200
Hindilerden, İpek Yönal 79, 126, 137, 151, 200
Hu, Xiaozhou 77
Hünür, Mehmet 188

I

Iltar, Utku 105, 109, 134, 188, 215
Işık, Sevgi 112, 175

İ

İleri, Talia 77, 114
İlhan, Osman 82, 83, 105, 112, 113, 117, 155
İnce, Dilek 140
İnce, Elif 77
İnce, İdris 79
İncir, Said 97
İpek, Şenay 82, 83
İşleyen, Emel 158, 174, 177

J

Jafarov, Alamdar 133

K

Kaçar, Dilek 182, 201, 202
Kadıköylü, Vefki Gürhan 201
Kalyon, Hakan 191
Kaplan, Muhammed Ali 103
Kapucu, İrem 146
Karaali, Zeynep 155
Karabayır, Ayşenur 122
Karadağ, Fatma Keklik 101, 193
Karademir, Nevra 190
Karadoğan, İhsan 98
Karadurmuş, Nuri 103
Karagülle, Mustafa 96
Karahan, Zeynep Ceren 118
Karakaş, Zeynep 77
Karakılıç, Ayşe 127
Karakoç, Emre 168
Karakuş, Volkan 88, 102, 106
Karakükçü, Musa 77, 84, 139, 151
Karaman, Sedanur 165
Karaman, Serap 77, 122
Karapınar, Deniz Yılmaz 77
Karasu, Gülsün 130
Karataş, Aylin Fatma 132, 182, 194, 195, 198, 199
Karataş, Ayşe 115
Karnak, Bedia 187
Kars, Taha Ulutan 148, 150, 164, 208
Kaya, Ali Hakan 79, 166
Kayaaltı, Zeliha 114
Kaya, Egemen 88
Kaya, Emin 98, 181
Kaya, Süreyya Yiğit 106
Kaya, Zühre 77
Kaygusuz, Işık 3
Kaynar, Lale Aydın 79, 119, 128
Kaynar, Leylagül 79, 86, 98
Keklik, Muzaffer 79, 86
Keski, Hakan 155
Kılıçaslan, Emrah 174, 188, 204
Kılıç, Gülleyla 146
Kılıç, Ömer 84, 151
Kılıç, Suar Çakı 55, 126, 187
Kırcalı, Ekin 105, 108, 113, 117
Kırgezen, Tolga 210
Kırkızlar, Hakkı Onur 87, 93, 107, 123, 141, 159, 161, 162, 165, 173
Kırkiz, Serap 77
Kiraz, Tuba 149
Kircali, Ekin 96
Koçak, Ülker 77
Koç, Begüm Şirin 126, 187
Korkmaz, Celalettin 164
Korkmaz, Gülten 177
Koyuncu, Mahmut Bakır 124
Koyun, Derya 96, 105, 112, 117
Koyun, Osman 220
Kömesli, Zeynep 97
Köse, Murat 94, 168
Köse, Volkan 184
Kuku, İrfan 181
Kurşun, Deniz 77
Kurt, Busem Binboğa 161
Kurtipek, Ercan 145
Kurtipek, Fatma Burçin 201, 202
Kurtoğlu, Erdal 101, 207
Kurtuluş, Gözde 119
Küçük, Can 77
Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 79, 100
Küçükgöde, Gizem Ertepe 83
Küçükkaya, Reyhan 79, 168
Küçükyurt, Selin 104, 119
Küpesiz, Funda Tayfun 122
Kürekçi, Emin 77
Kütük, Mehmet Serdar 84, 151

L

Laçin, Şahin 103
Laleli, Yahya 183

M

Malkan1, Ümit Yavuz 111
Malkan, Umit Yavuz 170
Malkan, Ümit Yavuz 115, 158, 196, 197, 207, 216, 217, 218
Mamonkin, Maksim 78, 82
Maral, Senem 79, 88, 106, 111, 123, 154, 158, 170, 180, 196, 197, 216
Maraşlı, Şeyma 174
Masyan, Helin 191
Mcclain, Monica 142
Mckenna, Katie 82
Medetalibeyoğlu, Alpay 168
Mehtap, Özgür 7, 91, 99, 141, 148, 150, 180
Memiş, Fulya 92
Mengüç, Meral Uluköylü 91, 141
Merdin, Alparslan 149, 167, 178, 199
Meriçöz, Makbule Çisel Aydın 146
Mersin, Sinan 91, 99, 141, 148, 150, 180
Merter, Mustafa 204, 205, 206
Mert, Feyza Yaylacı 127
Misir, Olgu 110
Mistry, Pramod 142
Muğlu, Harun 212
Mycock, Katie 110

N

Nalbantoğlu, Emine Ayça 191
Nalçacı, Meliha 137
Novruzlu, Gular 162, 181, 184
Nursal, Ayşe Feyda 110

O

Okan, Vahap 147, 151, 155
Okay, Müfide 82
Okuş, Fatma Zehra 84, 151
Olcay, Lale 49
Olgun, Aybüke 77, 106
Olgun, Hatice Nur 140
Oluk, Beyza 177
Onan, Hasan Bilen 168
Onar, Mediha İrem 127, 209, 210
Oruç, Özen 145
Osmanbaşoğlu, Emre 191
Oyacı, Yasemin 110
Oymak, Yeşim 9
Ozgur, Gokhan 98

Ö

Öcal, Ramazan 183
Öneç, Birgül 155
Öner, Haldun 188, 204
Öngören, Şeniz 104, 119
Ören, Hale 77, 122, 140
Örmeci, Burcu 166
Özarslan, Özcan Yeniay 84, 151
Özatlı, Düzgün 102
Özbalak, Murat 94
Özbalak, Mustafa Murat 177
Özbek, Namık Yaşar 77, 182, 184, 189
Özcan, Alper 84, 151
Özcan, Mehmet Ali 106, 217
Özcan, Muhit 85, 105, 108, 112, 113, 117
Özcebe, Osman İlhami 186
Özdemir, Gülnihal 122
Özdemir, Gül Nihal 12
Özdemir, Zehra Narlı 82, 85, 161
Özdoğu, Hakan 98
Özen, İlknur Nizam 207
Özen, Mehmet 108
Özet, Gülsüm 155, 158, 161, 174, 177, 185
Özgeyik, Müfide Okay 157, 164
Özgökçe, Mesut 204
Özkahraman, Aysel Ünver 209
Özkalemkaş, Fahir 137
Özkal, Sermin 77, 106, 194
Özkan, Atilla 166
Özkan, Elgin 105
Özkan, Gülkan 166
Özkan, Melda 140, 149, 160, 167, 175, 178, 179, 191, 199

Özkocaman, Vildan 137
Özkurt, Zübeyde Nur 79, 119, 128
Özlü, Can 89
Özlük, Özden 177
Özma, Mehmet Hakan 133
Özpuyan, Fulya 161
Özsan1, Hayri Güner 198
Özsan, Güner Hayri 79, 147, 182, 194
Özsan, Hayri Güner 106, 132, 195, 199
Öztekin, Sinem 105
Özturk, Berna Afacan 170
Öztürk, Berna Afacan 180
Öztürk, Cemaleddin 96, 105, 117
Öztürk, Erman 79, 174, 188, 204
Öztürk, Gülyüz 116
Öztürk, Hacer Berna Afacan 111, 123, 139, 154, 156, 197, 218
Öztürkmen, Aslı Yüksel 126
Öztürkmen, Seda 130
Özünal, Işıl Erdoğan 79, 174, 204

P

Pamukçuoğlu, Merve 161
Pasayev, Dayanat 130
Pashayev, Tural 101, 193
Patıroğlu, Türkan 139
Paydas, Semra 103
Paydaş, Semra 90, 168
Payzın, Bahriye 102, 181
Payzın, Kadriye Bahriye 162, 184
Pehlivan, Mustafa 110, 193
Pehlivan, Sacide 110
Pehlivan, Umur Anıl 168
Pepeler, Mehmet Sezgin 161
Per, Sedat 139
Pınar, İbrahim Ethem 137
Polat, Gökçen 91
Polat, Merve Gökçen 99, 141, 148, 150, 180
Poyraz, Necdet 164

R

Rajkovic, Ivana 110
Raşan, Mert Burak 175
Rosenbloom, Barry 142

S

Sadri, Sevil 79, 117
Sağlam, Bugra 170
Sağlam, Buğra 111, 123, 139, 156, 158, 197, 207, 216, 217, 218
Sağlam, Burçin 146
Salihoğlu, Ayşe 104, 119
Salim, Ozan 24, 84, 98, 105, 109, 131, 134, 188, 215
Sarıcı, Ahmet 181
Sarı, Nagehan Didem 127, 210
Sarıoğuz, İpek Burkut 131
Sarıtaş, Çağla Keskin 177
Sarper, Nazan 66, 77, 89, 122
Saydam, Güray 82, 98, 101, 110, 193
Sayınalp, Nilgün 102, 186
Sayın, Selim 149, 167, 175, 178, 179, 199
Seçil, Mustafa 194
Sekulic, Davorka 142
Selim, Cem 79, 100
Serin, İstemi 95, 110, 127, 135, 136, 152, 163, 171, 192, 193, 209, 210, 211, 212, 213, 214
Sertdemir, Yaşar 131
Seval, Güldane Cengiz 79, 83, 85, 92, 96, 98, 105, 108, 112, 117
Sevindik, Ömür Gökmen 79, 88, 102, 106, 155
Seydaoğlu, Gülşah 90, 103
Sezer, Ahmet 168
Siddiqui, Asif 110
Solmaz, Şerife 162, 181, 184
Soltanova, Lale 177
Soyer, Nur 70, 98
Soyer, Nur Akad 101, 193
Soysal, Teoman 104, 119
Söker, Murat 122
Sönmez, Abdi İbrahim Halil 147, 151, 220
Söylemez, Esma 114
Sucak, Gulsan 98
Suna, Pınar Alisan 139
Sungurlu, Hilal Feyza 192
Suyanı, Elif 136, 212

Ş

Şahin, Fahri 98, 101, 193
Şahin, Handan Haydaroğlu 102, 147, 151, 220
Şahin, Ruveyda 86
Şahin, Seda 184, 201, 202
Şahin, Tuğba 201
Şahin, Uğur 96
Şener, Meryem 90
Şenkal, Naci 94
Şeyhanlı, Ahmet 147, 194, 195
Şimşek, Ayşe 183, 185, 192
Şumnu, Şeyma 91

T

Tan, Taner 155
Tarhan, Gülten 96
Tarkun, Pınar 91, 99, 141, 148, 150, 180
Tashiro, Haruko 82
Taşcıoğlu, Cemil 138
Taşdemir, Abdulkadir 139
Tavil, Emine Betül 183
Tazegül, Gökhan 131
Tekbaş, Ali 147, 151, 220
Teke, Deniz 116
Teke, Hava Üsküdar 116, 122, 157, 190, 208
Tekinalp, Atakan 148, 150, 164, 208
Tekin, Tuba Özkan 104, 119
Tekkeşin, Funda 126, 187
Tıftık, Eyup Nacı 124
Tıglıoglu, Mesut 170
Tığlıoğlu, Mesut 111, 123, 139, 154, 156, 158, 196, 197, 207, 216, 217
Tiryaki, Tarık Onur 137
Tokgöz, Hüseyin 122, 183, 185, 192
Topcuoglu, Pervin 105
Topçuoğlu, Pervin 59, 79, 83, 85, 96, 98, 112, 113, 114, 117
Toprak, Selami Kocak 105
Toprak, Selami Koçak 79, 83, 85, 92, 96, 112, 113, 117
Toptaş, Tayfur 91, 131, 145
Tor, Yavuz Burak 94
Töbü, Mahmut 101, 193
Tuğlular, Tülin F. 155
Tuğlular, Tülin Fıratlı 145
Tunçcan, Özlem Güzel 128
Turgut, Burhan 102, 155, 189
Turgutkaya, Atakan 100, 167
Turgut, Mehmet 98
Turhan, Hamdi 148
Turko, Ensar 204
Tüfekçi, Özlem 140
Tükek, Tufan 94
Türkkan, Emine 39

U

Uğur, Bilge 140, 149, 160, 167, 191
Ulas, Turgay 84
Ulaş, Turgay 131
Ulubahşi, Melike 84
Uludağ, Semih Zeki 84, 151
Ulusoy, Avni 127, 209, 210
Ulusoy, Yusuf 155
Uslu, Ali Uğur 96
Uslu, Atilla 96, 105, 117
Uygun, Vedat 130
Uysal, Melike 133
Uzel, Veysiye Hülya 79

Ü

Ük, Ece 168
Ümit, Elif 45
Ümit, Elif G. 159, 161, 165
Ümit, Elif Gülsüm 87, 93, 107, 123, 141, 162, 173
Ünal, Ali 86, 98, 155
Ünal, Çağlar 137
Ünal, Demet Kiper 162, 181, 184
Ünal, Ekrem 77, 84, 122, 139, 151
Ünal, Serkan 91, 99, 141, 148, 150, 180
Ünal, Şule 79
Ünal, Yasemin 183
Ündar, Bülent 106
Ündar, Levent 84, 105, 109, 134, 188, 215
Ünüvar, Ayşegül 31, 122
Üre, Ümit Barbaros 191
Üzel, Hülya 122

V

Velet, Mustafa 98, 186
Vural, Ece 109, 134, 188, 215
Vural, Filiz 98, 101, 102

W

Watanabe, Norihiro 82
Weinreb, Neal 142

Y

Yağcı, Münci 79, 103, 128
Yalçın, Koray 62, 130
Yalçın, Özlem 97
Yaman, Yöntem 77
Yaralı, Neşe 77, 182, 183, 184, 187, 189, 201, 202
Yaşar, Kadriye Kart 126, 151, 200
Yavaşoğlu, İrfan 79, 100, 167, 201
Yavuz, Boran 79, 132, 182, 194, 195, 198, 199
Yavuz, Serap Şimşek 94
Yegen, Gülçin 138
Yeğen, Zafer Serenli 135
Yeğin, Zeynep Arzu 79, 119, 128
Yenerel, Mustafa Nuri 137
Yeniay, Mustafa Kemal 158
Yenicesu, İdil 17
Yenigürbüz, Fatma Demir 116
Yenihayat, Emel Merve 99, 141, 148, 150, 180
Yeşilbağ, Zuhal 151
Yeşildal, Fatih 79
Yeşilipek, Akif 130
Yıldırım, Filiz 147
Yıldırım, Murat 140, 149, 160, 167, 175, 191
Yıldırım, Ülkü Miray 187
Yıldırım, Yasin 83
Yıldırm, Ülkü Miray 126
Yıldız, Abdulkerim 111, 123, 139, 180, 196, 197, 216, 217, 220
Yıldız, Birol 103
Yıldız, Serkan 147
Yıldıztekin, Faruk 133
Yılmaz, Asu Fergün 145
Yılmaz, Barış 122
Yılmaz, Ebru 77, 122, 139
Yılmazer, Ali 106
Yılmaz, Ezgi 177
Yılmaz, Fatma 111, 123, 139, 154, 156, 158, 180, 196, 197, 207, 216
Yılmaz, Fergün 98
Yılmaz, Güven 79
Yılmaz, Hülya 96, 105
Yılmaz, Mehmet 98
Yılmaz, Şebnem 37, 77, 140
Yılmaz, Umut 79, 104, 119
Yilmaz, Hülya 117
Yokuş, Osman 135, 193, 212, 213, 214
Yozgat, Ayça Koca 182, 183, 184, 187, 201, 202
Yuan, Hongling 77
Yurttaş, Nurgül Özgür 104, 119
Yücel, Elçin Erdoğan 132, 182, 194, 195, 198, 199
Yücel, Kübra 162, 184
Yücel, Orhan Kemal 84, 102, 105, 109, 134, 188, 215
Yüksel, Meltem Kurt 79, 83, 85, 96, 102, 105, 113, 117, 118

Z

Zengin, Emine 77, 89, 122
Zhumatayev, Süleyman 130
Zülfikar, Bülent 79